

Über den Einfluß von Corticosteroiden auf die Blutgerinnung

(Untersuchungen an Patienten, gesunden Normalpersonen
sowie nach in vitro-Zusatz)

von

PAUL GRAF

Aus der medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Über den Einfluß von Corticosteroiden auf die Blutgerinnung.

(Untersuchungen an Patienten, gesunden Normalpersonen sowie
nach in vitro - Zusatz)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt
von
Paul G r a f
aus
Marktoberdorf

1959



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Ref.: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 16.6.1959

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Problematik und Geschichtliches	4
Literaturbesprechung	6
Experimenteller Teil	10
Diskussion	60
Literaturverzeichnis	65

Problemstellung:

In den letzten Jahren haben die Corticosteroide, besonders durch die Entwicklung neuer synthetisch gewonnener Präparate (Prednison, Prednisolon), in immer zunehmendem Maße weitere Gebiete der Therapie erfaßt. Gleichzeitig damit wurden jedoch auch eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen bei der Anwendung dieser Substanzen beschrieben.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung der Corticosteroide auf die Blutgerinnung bei Patienten sowie gesunden Normalpersonen zu klären versucht. Dabei war von Interesse festzustellen, ob Prednison bzw. Prednisolon bei einer mittleren therapeutischen Dosierung bei Patienten mit verschiedenen Krankheiten einzelne Blutgerinnungsfaktoren aktiviert, und ob es dadurch zu thromboembolischen Komplikationen kommen könne.

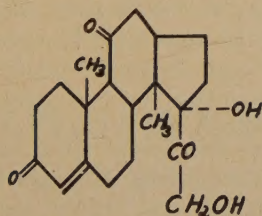
Corticosteroide

Als Addison 1855 (1) das nach ihm benannte, durch eine Zerstörung der Nebenniere bedingte Krankheitsbild beschrieb, war der Hormonbegriff noch unbekannt. Dieser, nicht immer leicht zu umgrenzen, wurde erst 1905 durch Bayliss und Starling definiert als ein in das Blut übertretender wirksamer Stoff der innersekretorischen Drüsen. Erst 1930 konnten Swingle und Pfliffner (44) durch Herstellung wirksamer Gesamtextrakte aus der Nebennierenrinde die Addison-Symptome beherrschen, was bis dahin nicht möglich war. 1936 konnte das Rindenhormon Corticosteron isoliert werden (Wintersteiner und Pfliffner). (48) Seitdem gelang die Isolierung von etwa 30 verschiedenen Substanzen aus der Nebennierenrinde, sowie deren Konstitutionsaufklärung und teilweise auch synthetischen Gewinnung. Es handelt sich dabei um Steroide, wozu auch die männlichen und weiblichen Keimdrüsenhormone gehören, und welche alle als gemeinsamen Grundkörper den Cyclo-Pentano-Perhydro-Phenanthrenring aufweisen. Die meisten dieser Steroide besitzen allerdings keine spezifische biologische Wirkung. Das 1938 durch Reichstein (40) dargestellte Cortison, das 1949 durch Hensch (21)

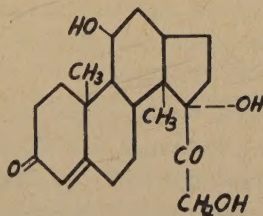
in die Therapie eingeführt wurde, ist nur ein Metabolit, und besitzt heute keine große therapeutische Bedeutung mehr. In den folgenden Jahren wurde in Cortisol (Hydrocortison) ein therapeutisch wertvolles physiologisches Hormon entdeckt.

Prednison (1-Dehydro-cortison) und Prednisolon (1-Dehydrohydrocortison) wurden synthetisch gewonnen (3) und entstehen durch Dehydrierung aus Cortison bzw. Hydrocortison. Diese beiden Substanzen haben eine intensivere Wirksamkeit gegenüber Cortison und Hydrocortison; außerdem konnten damit die Natrium- oder Wasserretention, ein Kaliumverlust und eine Blutdrucksteigerung als unerwünschte Nebenwirkungen der Corticosteroide wesentlich verringert werden. Die endogene ACTH-Produktion wird unterdrückt. Vom therapeutischen Standpunkt aus besteht kein Unterschied zwischen Prednison und Prednisolon.

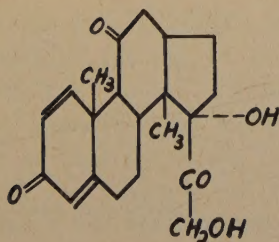
Cortison



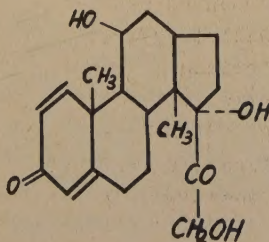
Hydrocortison



Prednison



Prednisolon



L i t e r a t u r b e s p r e c h u n g

Cosgriff und Mitarbeiter untersuchten zum ersten Mal den Einfluß von Cortison und ACTH auf das Blutgerinnungssystem (9). Ihr Untersuchungsgut umfaßte 175 Patienten, die alle ACTH und Cortison über einen unterschiedlich langen Zeitraum verteilt erhielten. Sie beobachteten während der Cortison und ACTH-Behandlung 11 thromboembolische Zwischenfälle, die sich wie folgt aufgliederten:

Zwei Patienten kamen an einer Lungenembolie ad exitum; drei Patienten bekamen eine nicht letal verlaufende Lungenembolie; ein Patient eine tiefe Phlebitis an beiden Beinen; ein Patient eine oberflächliche Thrombophlebitis der V. saphena; zwei eine fragliche Phlebothrombose der tiefen Beinvenen; einer eine Thrombose der A. radialis und einer einen Herzinfarkt. Bei 11 Patienten wurde die Prothrombinzeit bestimmt und in keinem Falle im Sinne einer Hyper- oder Hypoprothrombinämie gefunden. Der Heparintoleranztest ergab allerdings in vier von sechs untersuchten Patienten eine deutliche Verkürzung der Gerinnungszeit gegenüber Normalpersonen. Der Protamintiter zeigte bei sechs untersuchten Patienten keine Veränderungen.

Godlowski beobachtete nach Verabfolgung von ACTH und Cortison bei Menschen und Hunden eine leichte Verkürzung der Gerinnungszeit (16). Es kam dabei gleichzeitig zu einer Eosinopenie und Lymphopenie.

Graw, Margulis und Brush beobachteten bei allen untersuchten Fällen eine Erhöhung des Heparin- und ein Abfallen des Prothrombinspiegels (17).

Die verschiedenen Untersuchungen von Köhler, Loll und Schroer am Vollblut (Mensch), Oxalat-plasma (Rind) und ungereinigten Fibrinogenlösungen (Rind, Schwein) ergaben, daß ACTH den hemmenden Einfluß des Heparins auf die Gerinnung beseitigt (29). Es wurde von den drei genannten Autoren die Vermutung aufgestellt, daß die bei der Therapie mit ACTH aufgetretenen Zwischenfällen von Thromboembolien auf einem ge-

störten Mengenverhältnis von Heparin und ACTH beruhen.

Coste und Bourel beobachteten in Übereinstimmung mit den Angaben von Cosgriff ebenfalls ein gehäuftes Auftreten von thromboembolischen Komplikationen nach Verabreichung von Cortison (10). In 75 % der wegen Polyarthritits behandelten Fällen trat eine Hypercoagulämie auf, wie der Heparin-Toleranz-Test ergab. Diese Hypercoagulämie trat erst nach Gaben von 1 g Cortison deutlich in Erscheinung.

Chevallier, Fiehrer und Tadzer untersuchten bei 11 Patienten die Blutgerinnungszeit während der Cortisontherapie (7). Bei 10 Patienten wurde ein normales Verhalten gefunden, bei einem Patienten mit einer cryptogenetischen malignen Anaemie kam es zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit im unverdünnten Plasma und zu einer Normalisierung im verdünnten Plasma. Die Autoren deuteten dieses Verhalten im Sinne einer Vermehrung gerinnungshemmender und gerinnungsfördernder Faktoren unter der Cortisonbehandlung.

Senise beobachtete bei einem Fall von hämophiler Arthritis und bei vier Fällen von rheumatoider Arthritis, die mit Cortison behandelt wurden, eine deutliche Verkürzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes (42). Diese war besonders auffällig bei der hämophilen Arthritis, bei der anfänglich die Gerinnungszeit stark verlängert war.

Tsevrenis und Karali fanden nach i.v. Cortisongaben von 75 mg eine erhebliche Reduzierung der Gerinnungszeit und eine Verbesserung des Heparin-Toleranz-Testes (45). Die Prothrombinzeit blieb ebenso wie die Fibrinogenkonzentration unbeeinflusst.

Pontaine kam bei seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die Zunahme der Blutgerinnung nach Gaben von ACTH und Cortison von vorübergehender Dauer sei und parallel mit der Höhe der Injektionsdosis ansteigt (15). Er glaubte annehmen zu dürfen, daß die Mastzellen, die das Heparin bilden, durch Cortison und ACTH zerstört werden, so daß die Gerinnungsfähigkeit zunimmt.

Laudahn studierte an einem Untersuchungsgut von fünf Patienten nach Cortisonmedikation das Gerinnungspotential des Blutes (30). Er fand bei einem Patienten eine Thrombophlebitis, die er als durch Cortison bedingt auffaßte. Im einzelnen konnte er sofort nach Beginn der Behandlung eine Hyperprothrombinämie, Hyperaccelerin- und Hyperconvertinämie beobachten. Die höchsten Werte erreichte dabei das Accelerin. (Steigerung um 80 %) Blutungs- und Gerinnungszeit waren ebenfalls verkürzt, ferner beobachtete er Hämoglobinanstieg, Vermehrung der Erythrocyten, Thrombozyten, Neutrophilen und Monocyten, Abfall der Eosinophilen und Lymphocyten. Über den Wirkungsmechanismus des Cortisons, der zu einer Hyperprothrombin-, Hyperaccelerin- und Hyperconvertinämie führte, konnte Laudahn nichts aussagen.

Günther und Kiefer bestimmten bei 36 Patienten während einer kombinierten Cortison- und Prednisonbehandlung die Gerinnungswerte des Blutes (19). Die in mehreren Teildosen verabreichten Tagesmengen an Cortison betrugen 200 mg für die ersten 2 - 3 Tage, danach wurden täglich 100 mg Prednison i.m. oder peroral verabfolgt. Die Mehrzahl der Fälle reagierte dabei mit einer deutlichen, gemeinsamen oder isolierten Konzentrationssteigerung der gerinnungsfördernden Faktoren Prothrombin, Faktor V und Faktor VII.

Jacobson berichtete über 18 Patienten mit verlängerter Blutungszeit (24). Er fand während der Cortison-Medikation in jedem Fall eine Verkürzung der verlängerten Blutungszeit. Im Gegensatz zu den vorgenannten Untersuchungen kamen nachfolgende Autoren zu diesen Ergebnissen:

Russek und Zohmann verabreichten relativ hohe Dosen von Cortison 76 Männern und 10 Frauen (41). Die meisten von ihnen waren im Alter von 40 bis 74. Sie litten vornehmlich an Angina pectoris oder hatten apoplektische Insulte erlitten. Bei diesen Patienten wurden im Laufe der Cortisonbehandlung keine thromboembolischen Komplikationen beobachtet, ebenfalls kam es nach Absetzen der Behandlung zu keinerlei Folgeerscheinungen in der genannten Richtung.

Kelling und Fiegel beobachteten bei ihren mit ACTH und Corti-

son behandelten Patienten neben dem Abfall der Lymphozyten und Eosinophilen, eine Zunahme der Erythrocyten. Retikulozyten, neutrophilen Leukozyten und Thrombozyten (26). Sie berichteten ferner, daß keine Zunahme thromboembolischer Prozesse bei Patienten im gefährdeten Lebensalter beobachtet werden konnte.

Knick berichtete über eine schnelle Rückbildung der subjektiven und objektiven Krankheitssymptome mit Verkürzung der Krankheitsdauer bei peripheren und zentralen Thrombosen, Thrombophlebitiden, sowie bei akuten Infarktereignissen (Lungenembolien, Myocardinfarkt) unter einer kombinierten Cortison-Anticoagulantienbehandlung (27).

Gross und Ludwig konnten bei vier Pancytopenien unklarer Genese durch eine mittlere Prednisondosis von 60 - 120 mg tgl. die Granulocytenzahlen und die Blutungsbereitschaft, nicht aber die Thrombozytenzahl, bessern. (18)

Die Untersuchungen von Caltabiano und Cagianelli ergaben, daß Cortison und Prednison, auch wenn sie über längere Zeit gegeben wurden, keine bedeutenden Veränderungen der Gerinnungszeit hervorriefen. (5) Die von ihnen verabreichte durchschnittliche Tagesdosis betrug 30 mg Prednison oder 300 mg Cortison.

Monto, Brennan, Margulis und Smith untersuchten den Gerinnungsablauf bei 20 Patienten, die ACTH und bei 6 Patienten, die Cortison erhielten. (34) Sie konnten bei ihrem Patientengut eine ausgesprochene Erhöhung des circulierenden Heparins oder heparinähnlicher Substanzen feststellen. Die Thrombozytenzahl verhielt sich annähernd normal.

Da sich somit erhebliche Widersprüche in der Literatur finden konnten (während Cosgriff, Godlowski, Köhler, Coste, Chevallier, Senise, Tsevrenis, Fontaine, Laudahn, Kiefer, Jacobson, bei ihren Untersuchungen eine Zunahme der Gerinnungsfähigkeit des Blutes feststellten, fanden Russek, Kelling, Knick, Gross, Caltabiano und Monto keine Veränderungen im Gerinnungsablauf), erschien es von Interesse, die Einwirkung des Prednisolons (Solu-Decortin-H) in vitro an verschiedenen Gerinnungssystemen zu testen und der Frage der Gerinnungsveränderungen nach peroraler und i.v. Medikation von Prednison bzw. Prednisolon an eigenem Patientengut mit den verschiedensten Krankheiten nachzugehen.

Experimenteller Teil

A

Angewandte Lösungen und Substanzen

- 1) Solu-Decortin-H (1 Trockenampulle mit 25 mg Prednison-Natrium-succinat Merck)
- 2) Natr.citr. - 3,8 %ig
- 3) m/40 Calciumchlorid-Lösung (Behringwerke)
- 4) Thromboplastin-Lösung Roche
- 5) Test Thrombin Behringwerke (1 Ampulle = 60 NIH Einheiten)
- 6) Faktor V - Reagenz (Behringwerke)
- 7) Faktor VII - Reagenz (Behringwerke)
- 8) Fibrinogen Behringwerke (1 Röhrchen = 60 mg)
- 9) Diäthylbarbitursäure - Pufferlösung pH 7,6 (Behringwerke)
- 10) Aqua bidest.

Angewandte Methoden

Prothrombinzeit nach Quick, Modifikation Marx - Bayerle (33).

0,1 ml Citratplasma werden 3 Minuten lang im Wasserbad von 37°C erwärmt, dazu 0,2 ml des ebenfalls vorgewärmten Thromboplastin-Ca Cl₂-Gemisches gegeben und die Stoppuhr in Gang gesetzt. In rhythmischen Abständen (1 sec.) wird das Substrat mittels einer Platinöse durchgemischt, bis ein Gerinnsel daran hängen bleibt und die Gerinnungszeit abgestoppt:
Pt - Zeit.

Die zur Pt-Bestimmung notwendige Thromboplastin-Ca Cl_2 -Lösung wurde folgendermaßen hergestellt: 1 ml Thromboplastin "Roche" durch Erwärmen (37°C) in Lösung gebracht und mit 1 ml Calciumchlorid Lösung (m/40) versetzt.

Rekalzifizierungszeit nach Howell. (23)

Zu 0,2 ml Citratplasma, das im Wasserbad von 37°C 3 Minuten vorgewärmt wurde, werden 0,2 ml m/40 Ca Cl_2 -Lösung pipettiert und die Zeit bis zum Auftreten der Gerinnungsbildung gestoppt.

Thrombinzeitbestimmung (Heparin-Antithrombinbestimmung nach Jürgens (25)).

Das Prinzip der Thrombinzeitbestimmung ist folgendes: Zu Citratplasma wird Thrombin gegeben und die Umwandlungsgeschwindigkeit von Fibrinogen in Fibrin gemessen. Als wesentlichste Antagonisten des Thrombins betrachtet man heute das Heparin-Antithrombin (Antithrombin II) sowie das Serum- bzw. das Progressiv-Antithrombin (Antithrombin III). Während das Antithrombin II, dessen Wirkung durch Heparin und einen Plasma-Co-Faktor zustande kommt, das Thrombin zu neutralisieren vermag, bevor es mit dem Fibrinogen in Reaktion treten kann, entfaltet das Antithrombin III erst nach Beendigung der Gerinnung eine langsam zunehmende Antithrombin-Aktivität (43). Die hier verwendete Thrombinzeitbestimmung erfaßt ausschließlich das Antithrombin II. Bei der Bestimmung der Thrombinzeit wird eine Ampulle Testthrombin in 10 ml Aqua bidest. gelöst und dann bis zum Versuchsbeginn eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Zu 0,2 ml Plasma, das bei 37°C im Wasserbad 1 Minute vorgewärmt wurde, werden 0,1 ml der verdünnten Thrombinlösung hinzupipettiert und die Gerinnungszeit gestoppt.

Bestimmung von Faktor V (Accelerin, Proaccelerin) nach dem Einphasenverfahren.

Das Accelerin entsteht aus seiner Vorstufe, dem Proaccelerin, das in der Leber gebildet wird (47) unter dem Einfluß von Thrombin (35). Das Accelerin ist wesentlich an der schnellen Umwandlung von Prothrombin in Thrombin beteiligt. Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß das Accelerin nur wirken kann,

wenn gleichzeitig Convertin vorhanden ist (36).

Bestimmungsmethode:

1 Ampulle Faktor V-Reagenz wird in 1 ml aqua bidest. aufgelöst. In ein im Wasserbad von 37°C stehendes Röhrchen werden 0,2 ml Plasmaverdünnung 1:20 in Veronal-Acetat-Puffer pH 7,6 (1 Teil Plasma + 19 Teile Puffer) gegeben und nach einer Minute 0,2 ml Faktor V-Reagenz hinzupipettiert. Nach weiteren 30 sec. werden 0,1 ml m/40 Ca Cl₂-Lösung hinzugefügt und die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung ermittelt.

Bestimmung von Faktor VII (Proconvertin, Convertin)

Der Faktor VII ist ebenfalls an der Umwandlungsgeschwindigkeit von Prothrombin in Thrombin beteiligt. Über die Wirkungsweise des Proconvertins gehen die Ansichten noch erheblich auseinander. Während die einen (28) annehmen, daß das Proconvertin nur die Geschwindigkeit der Thrombinbildung, nicht aber dessen Menge beeinflusst, behaupten die anderen (12), daß Proconvertin auch einen Einfluß auf die Menge des gebildeten Thrombins nimmt. Das Proconvertin liegt im Plasma in einer inaktiven Form vor und wird wahrscheinlich, wenn es in Kontakt mit benetzbaren Oberflächen kommt, durch Entfernung eines Hemmstoffes zum aktiven Proconvertin umgewandelt (38). Im Plasma finden wir daher meist eine Mischung von inaktivem und aktivem Proconvertin. (38,35)

Die Bestimmung von Faktor VII erfolgte in analoger Weise wie die des Faktors V, nur wurde an Stelle von Faktor V-Reagenz Faktor VII-Reagenz verwendet.

Blutentnahme:

Aus der Cubitalvene wurden nach Vorlage von 2 ml Na-Citrat 8 ml Blut entnommen und der Spritzeninhalt gut durchgemischt. Es war dabei auf zügiges und möglichst blasenfreies Aufziehen zu achten, um Voraktivierungen und Mischungsverhältnisfehler zu vermeiden. Das Zitratblut wurde sofort nach der Entnahme 5 Minuten lang bei 2 500 Touren zentrifugiert und das gewonnene Zitratplasma ca. 1 Stunde nach der Abnahme untersucht, um Veränderungen im Pt.-Komplex und im Antithrombinspiegel zu vermeiden. Nach Quick und Halse (39,20) steigt der Pt.-Wert

nach längerem Stehenlassen an.

Für die O-Wert-Kontrollen wurde Mischplasma, das von verschiedenen gesunden Normalpersonen stammte, verwendet (mindestens 10 verschiedene Personen). Das Normal-Mischplasma wurde zu derselben Zeit wie das Patientenplasma abgenommen. Für die in vitro-Versuche wurde ebenfalls Misch-Citratplasma verwendet.

Untersuchungen an Patientenplasma.
(unter Predniso-(10)-n bzw. ACTH-Behandlung)

Der Gerinnungsablauf wurde bei 19 Patienten, die Prednison bzw. Prednisolon und ACTH erhielten, verfolgt. Das Alter der untersuchten Patienten lag zwischen 16 und 71 Jahren. Fünf davon litten an primärer bzw. sekundärer chronischer Polyarthrititis, (einer hatte einen akuten polyarthritischen Schub), drei an Asthma bronchiale, eine an chronischer Bronchitis, Hyperthyreose und Osteochondrose der Lendenwirbelsäule, eine an Morbus Bechterew, eine hatte ein Erysipel am linken Unterschenkel, wieder ein anderer vegetative Krisen, eine Patientin wurde mit hochfieberhafter Pneumonie eingeliefert, ein junger Mann von 16 Jahren mit miliar. Tuberculose, bei einer Patientin lautete die Diagnose auf Asthma bronchiale und Morbus Biermer, bei einer anderen auf Myositis im Nackenbereich mit Abszeßbildung, zwei hatten recidivierende Endocarditiden. In einem Fall wurde eine sekundäre Resorptionsstörung im Bereich des Verdauungstraktes angenommen. Die Kontrolluntersuchungen wurden an senkungsnormalen Mischplasma angestellt.

Die verwendeten Prednison bzw. Prednisolonmengen schwankten von 5 mg bis 80 mg täglich. Die durchschnittliche verabreichte ACTH-Dosis betrug 10 bis 20 Einheiten.

Bei einigen Patienten wurde außer der peroralen auch eine i.v. Prednisolon-Behandlung durchgeführt.

Fall 1)

Bei der 40-jährigen Patientin ist das Asthma bronchiale seit zwei Jahren bekannt. Da sich die Anfälle in letzter Zeit häuften, wurde sie vom Hausarzt stationär eingewiesen.

Klinischer Befund: RR 115/75

Lunge: Lungengrenzen wenig verschieblich, tief stehend. Über allen Partien dumpfer Klopfschall. Auskultatorisch überall starkes Bronchialatmen mit lautem Giemen und Pfeifen.

Laboratoriumsuntersuchungen: EKS 9/30

Blutbild: Hb:	62,5	Takata:	0,74
Ery:	4,4	Weltmann:	V
FJ:	0,71	Thymol:	0,72
Leuco:	8000	Cd SO ₄ :	Spur
Neutro:	75	Germanin:	1,50
Jgdl.:		Ges.Eiweiß:	6,93 g %
Stab:			
Segment:	75		
Baso:	1		
Lympho klein:	19		
groß:	2		
Mono:	3		

Die Patientin wurde zunächst (Jan.1957) vom Hausarzt auf tgl. bis zu 15 mg Decortin, dann stationär im Mai 1957 auf Decortin H (bis zu 15 mg) und jetzt auf Diadreson (bis zu 20 mg tgl.; 155 mg insg. innerhalb von 10 Tagen) eingestellt. Außerdem erhielt sie bis zu 20 E Cortrophin Z tgl. (insg. 60 E, innerhalb von 4 Tagen). Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte sie tgl. bis zu 15 mg Diadreson.

Fall 2)

Es handelt sich um 50-jährige Patientin, die seit ihrem 26. Lebensjahr an sekundärer chronischer Polyarthrititis litt.

Klinischer Befund: Tonsillektomie 1934;

Nasennebenhöhlen OB;

RR 115/70.

Untere BWS und LWS klopfschmerzhaft. Lordose der LWS. Starke Deformität der Zehengrundgelenke. Leichte Versteifung der Fußgelenke. Beide Kniegelenke deformiert und geschwollen. Linkes Kniegelenk sehr schmerzhaft bei Bewegung. Beide Hände deformiert in ulnarer Abduktionsstellung. Handgelenke und sämtliche Fingergelenke deformiert und äußerst schmerzhaft bei Bewegung. Ellenbogengelenke geschwollen und schmerzhaft.

Laboratoriumsuntersuchungen:

Blutbild: Hb:	72 %	Thymol:	1,36
Ery:	4,42	Cd SO ₄ :	-
FJ:	0,82	Germanin:	2,31
Leuco:		Ges.Eiweiß:	6,98 g %
Neutro:	82		
Jgdl.:			
Stab:	9		
Segment:	73		
Baso:			
Eos:			
Lympho klein:	15		
groß:			
Mono:	3		

Röntgenbefund: Schwere destruierende Veränderungen mit teilweiser Versteifung der Ellbogen- und Kniegelenke sowie Ankylosierung im Bereich beider Handgelenke mit hochgradiger Verschmälerung der Gelenkspalten.

Seit September 1955 wurde sie mit tgl. bis zu 20 mg Decortin H behandelt. Alle 6 Wochen erhielt die Patientin 2 mal wöchentlich 15 E Cortrophin Z, die Decortin H Medikation wurde während dieser Zeit unterbrochen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte die Patientin bis zu 10 mg Decortin H tgl. Insgesamt bekam die Patientin ca. 4000 mg Decortin H. Unter dieser Therapie war ihr Befinden zufriedenstellend.

Fall 3)

Der Patient stand seit Januar 1957 wegen akuter Polyarthritidis in klinischer Behandlung.

Klinischer Befund: Erhebliche Gelenkschwellung beider Handgelenke und beider Sprunggelenke.

RR 110/75

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 90/110

Blutbild: Hb:	86 %	Eos:	2
Ery:		Baso:	1
FJ:		Lympho klein:	10
Leuco:	7600	groß:	1
Neutro:	73	Mono:	12
Jgdl.:		Plasmazellen:	1
Stab:	2		
Segment:	71		

Antistreptolysintiter 40 ASL-Einheiten

Der Patient erhielt tgl. bis zu 20 mg Decortin H (total 6000 mg Decortin H). Die in diesem Jahr verabreichte Cortrophin Z Dosis betrug 140 Einheiten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte der Patient 20 mg Decortin H tgl.

Fall 4)

Es handelt sich um eine 71-jährige Patientin mit primär chronischer Polyarthrit. Die polyarthritischen Beschwerden traten im März 1956 zum ersten Mal in Hand- und allen Fingergelenken, sowie im linken Schultergelenk auf.

Klinischer Befund: RR 240/110 (unter Behandlung mit Antihypertonica 190/90).

Schmerzhafte Schwellung an Hand- und Fingergelenken und am rechten Knie.

Hepar: etwa 2 Querfinger vor dem Rippenbogen tastbar und druckempfindlich.

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 35/76 (am Tage der Untersuchung bestimmt).

Blutbild: Hb:	72,5 %	Stab:	1
Ery:	3700	Segment:	64
FJ:	0,98	Baso:	
Leuco:	7350	Eos:	2

Neutro:	65	Lympho klein:	26
Jgdl.:		Mono:	7

Urinbefund: Spezifisches Gewicht: 1021
Eiweiß: Hauch
Sediment:
Bakterien: + + + + ;
Gries: + + ;
Platten-Ep.: + ;
Leuco: + + .

Röntgenbefund: Gering erweitertes Herz, ohne typische Fehlerkonfiguration. Geringfügige Induration im linken Oberfeld. Für akuten spezifischen Prozeß kein sicherer Anhalt. Hinweis auf Emphysem. Altersveränderungen an der Aorta.

Die Behandlung wurde zuerst mit Butazolidin, dann mit Diadreson (tgl. bis zu 10 mg, insgesamt ca. 240 mg) und schließlich mit Decortin H (bis zu 20 mg tgl., insgesamt ca. 600 mg) durchgeführt. In 14-tägigem Abstand erhielt die Patientin bis zu 20 E Cortrophin Z. Am Tage der Untersuchung erhielt die Patientin 15 mg Decortin H, nachdem die Decortin H Therapie vorübergehend für 4 Wochen unterbrochen worden war.

Fall 5)

Die 48-jährige Patientin kam im November 1957 wegen eines unklaren hochfieberhaften Zustandes, sowie Schmerzen beim Atmen zur stationären Aufnahme.

Diagnose: Pneumonie mit TBC-Verdacht.

Klinischer Befund: RR 130/80 Temperatur 39°C
Trigeminus I und II druckempfindlich.
Lunge seitengleich beatmet.
Perkussions- und Auskultationsbefund:
links.
Dämpfung und abgeschwächtes Atemgeräusch bis zum Unterrand des Skapula.
Herz: Herzgrenzen nach beiden Seiten verbreitert.

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 86/121

Blutbild: Hb:	97 %	Takata:	0,82
Ery:	4960	Weltmann:	I
FJ:	0,98	Thymol:	0,74
Leuco:	17900	Cd SO ₄ :	+
Neutro:	67	Germanin:	4,85
Stab:	9	Ges.Eiweiß:	6,02 g %
Segment:	58		
Lympho klein:	28		
Mono:	5		
Antistreptolysintiter		30 ASL-Einheiten	

Urinbefund:	Spez.Gewicht:	1019
	Reaktion:	sauer
	Eiweiß:	Hauch
	Urobilinogen:	negativ
	Urobilin:	Spur
	Sediment:	
	Leuco:	+
	Pl. Epith.:	+
	Ery.:	(+).

Sputum und Magensaftuntersuchungen auf TBC Bakterien:
negativ, desgleichen der Tierversuch.

Agglutination für Typhus, Paratyphusgruppe und M. Bang:
negativ. Antistreptolysintiter: 30 ASL - Einheiten.
EKG: sichere Zeichen für Myocardschädigung nachweisbar.

Es wurde zunächst eine Pneumonie angenommen und mit Antibiotica (Erycin und Achromycin, da sich kein Erfolg zeigte, anschließend erneut Paraxin) behandelt. Trotzdem traten immer erneut Schüttelfröste mit darauffolgenden Fieberzacken und starken Schmerzen im Bereich der Rippenbögen auf. Obwohl sich kein Anhalt für Tuberkulose ergab, wurde schließlich eine Neoteben-Streptomycin-Diadreson (tgl. bis zu 25 mg, insgesamt 195 mg innerhalb von 17 Tagen) - ACTH (tgl. bis zu 20 E Cortrophin Z, insgesamt 120 E innerhalb von 17 Tagen) Behandlung durchgeführt. Außerdem erhielt die Patientin noch drei Tage lang täglich

7 mg Decortisal. Unter dieser Therapie kam es zum Abklingen der Fieberwellen und Rückgang der anfangs stark beschleunigten BKS von 86/121 mm auf 18/50 mm.

Röntgenologisch war bei der Entlassung nur mehr eine leichte schleirige Trübung des linken Unterfeldes nachweisbar. Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielt die Patientin 10 mg Diadreson.

Fall 6)

Der 46-jährige Patient machte mit 20 Jahren einen akuten Gelenkrheumatismus durch. Ein weiterer Schub von Gelenkrheumatismus trat während des Krieges auf. Seit 1952 klagte er über schwere Dyspnoe mit zeitweiligem Erstickungsgefühl. Er nahm seit Oktober 1955 Decortin H (tgl. 10 mg) zu sich. Im Sommer 1957 ging es ihm sehr gut und er brauchte kein Decortin H mehr. Anfangs Oktober 1957 erkrankte er mit Fieber, wurde zunehmend dyspnoisch und cyanotisch und konnte wegen der starken Atemnot nicht mehr sprechen. Er wurde deshalb stationär eingewiesen.

Klinischer Befund: RR 115/75 Temperatur: 38,1°C

Über die Lunge überall massives Giemen und Pfeifen, rechts Bronchialatmen, basal feinblasige feuchte Rasselgeräusche, Lungengrenzen tiefstehend, nicht atemverschieblich.

Herz: auskult. P₂ stark akzentuiert, etwas rauhes kurzes, leises Systolicum über der Spitze, ebenda praesystolisches Crescendogeräusch, über der Herzmitte paukender erster Ton. Hepar 3 Querfinger vor dem Rippenbogen tastbar.

Diagnose: recidivierende Endocarditis.

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 30/52

Blutbild: Hb:	105 %	Takata:	0,77
Ery:	5200	Weltmann:	III
FJ:	1,01	Thymol:	6,05
Leuco:	10150	Cd SO ₄ :	(+)
Neutro:	88	Germanin:	4,16
Jgdl.:	1	Ges.Eiweiß:	6,27

Stab:	17	Rest-N.:	30 mg %
Segment:	70		
Lympho klein:	4		
Mono:	8		

Urinbefund:	Spez. Gewicht:	1026
	Eiweiß:	+
	Esbach:	0,32 ‰
	Urobilinogen:	++
	Urobilin:	++
	Sediment:	einzelne gran. Zylinder einige Ery und Leuco

Röntgenbefund: Im Bereich des rechten Mittel- und besonders des rechten Unterfeldes eine intensive streifig-fleckig, zum Teil konfluierende Schattengebung.

EKG: Zeichen für Überlastung im Vorhofgebiet und Myocard-schädigung.

Die Behandlung wurde zunächst mit Erycin, Supracillin, Cedilanid und Solu-Decortin-H (tgl. 25 mg, insgesamt 100 mg) begonnen. Am 31.10. wurde probatorisch unter Antibiotica-schutz die tgl. Prenisondosis auf 80 mg gesteigert und ACTH (tgl. bis zu 20 E Cortrophin Z, insgesamt 120 E) gegeben. Trotzdem sich subjektiv die Atemnot wesentlich gebessert hatte, blieb der Röntgenbefund unverändert. Am 22.12. trat plötzlich anfallsweise starke Tachycardie mit absoluter Arrhythmie auf. Es wurden daraufhin Solu-Decortin-H Infusionen (insgesamt 225 mg) ACTH und Paraxin verabfolgt. Der desolate Ausgang war jedoch nicht mehr aufzuhalten und der Patient kam in einem akuten Lungenödem ad exitum.

Die Sektion ergab eine recidivierte Mitral- und Aortenendocarditis. Im rechten Herzhohr fand sich ein er-weichter Kugelthrombus. Multiple, teils erweichte Lungen-infarkte beiderseits. Stauungszeichen in sämtlichen Orga-nen. Hirnödem und Lungenödem. Zum Zeitpunkt der Untersu-chung hatte der Patient 25 mg Diadreson tgl.

Fall 7)

Die 22-jährige Patientin wurde wegen eines fraglichen Sheehan Syndroms und einer ungeklärten hyperchromen Vitamin B₁₂ resistenten Anämie in die Klinik eingewiesen.

Klinischer Befund: 1940 Milzexstirpation (infolge eines Unfalles) RR 150/90

Während der stationären Beobachtungszeit wurden bei ihr sehr voluminöse, flüssig-breiige Stuhlentleerungen bis zu 5 - 6 mal im Tage festgestellt. Mikroskopisch fand sich massenhaft Neutralfett sowie viele Fettsäurekristalle und vereinzelte Muskelfasern. Die aus diesem Grunde durchgeführte Fettbilanz ergab, daß die Fettresorption bei der Patientin nur 43 % des aufgenommenen Fettes betrug.

Die Kohlehydratresorption war, wie sich im Staub-Traugott-Versuch zeigte, normal.

Diagnose: sekundäre Resorptionsstörung, deren Ursache im Bereich des Verdauungstraktes liegt.

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 3/6

Blutbild: Hb:	69 %		
Ery:	3430	Anisozytose	
PJ:	1,0		
Leuco:	7000	Reticulocyten:	19 %
Neutro:	52	Ery.Resistenz:	0,38 - 0,22 %
Jgdl.:			
Stab:	5	Elektrophorese:	
Segment:	47	Albumine:	47,8 %
Baso:	1	Globuline:	α_1 : 6,4 %
Eos:	2		α_2 : 8,3 %
Lympho klein:	38		β : 12,7 %
Mono:	7		γ : 24,8 %
Serumbilirubin:	0,085		
Bromthalein:	16,0 %	min. Blutungszeit:	4 min.
Takata:	0,31	Gerinnungszeit:	1 min.
Weltmann:	VII	Thrombozyten:	110 000
Thymol:	0,83	Fibrinogen:	337,5 mg %
Cd SO ₄ :	(+)		
Germanin:	8,23		
Ges.Eiweiß:	4,37 g %		

Röntgenbefund: Kontrasteinlauf zeigt ein irritiertes Schleimhautrelief im Bereich des Colon Ascendens und oberen descendens, fehlende Entleerung im unteren descendens und Sigma.

Sternalpunktion: Erythropoese relativ gering vermindert.
Sonst unauffälliges Markbild.

Coombs-Test (indirekt): bei Aufnahme positiv, später negativ. Es wurden zuerst hohe Dosen von Pankreasenzymen (bis zu 10 g tgl.) gegeben, aber ohne Erfolg. Unter einer kombinierten Folsäure-Prednison (bis zu 20 mg tgl., insgesamt 145 mg) Behandlung gingen jedoch die Stuhlmengen sowie die Zahl der Entleerung zurück. Außerdem wurde noch ACTH (tgl. bis zu 30 E Cortrophin Z, insgesamt 190 E) verabfolgt. Eine ausreichende Gewichtszunahme von 6,8 kg ließ sich durch Gaben von anabolen Hormonen (tgl. 50 mg Androteston) erzielen. Jedoch bestand auch bei der Entlassung eine Anämie mit einem Hb von 66 % und 3,98 Mill. Ery. Das Gesamteiweiß war mit 4,40 Gammaprozent unverändert. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte die Patientin 10 mg Diadreson und 10 E Cortrophin tgl.

Fall 8)

Die klinische Diagnose der 30-jährigen Patientin lautete ebenfalls auf sekundär chronische Polyarthrititis.

Klinischer Befund: Tonsillektomie 1951
Nasennebenhöhlen OB
RR 120/75

Befallene Gelenke: Rechtes Handgelenk, linkes Schultergelenk und linkes Bein.

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 12/32 (Durchschnittswert)

Blutbild: Hb:	82,5 %	Prothrombin:	75 %
Ery:		Recalzifizierungszeit:	
Leuco:	7400	über 12 Minuten	
Neutro:	76		
Jgdl.:			

Stab:	2
Segment:	74
Baso:	
Eos:	
Lympho klein:	17
groß:	
Mono:	7

Urinbefund:	Spez. Gewicht:	1003
	Reaktion:	sauer
	Eiweiß:	negativ
	Zucker:	negativ
	Urobilinogen:	Spur
	Urobilin:	Spur

Röntgenbefund: Die Knochenstruktur erschien im Bereich beider Handwurzelgelenke, rechts etwas ausgeprägter als links, mineralverarmt. Sonst ergab sich auf Grund der Aufnahmen kein Anhalt für wesentliche pathologische Veränderungen an beiden Handwurzelgelenken.

Die Behandlung wurde bei Beginn der Beschwerden im Mai 1956 mit Diadreson (bis zu 20 mg tgl., insgesamt ca. 600 mg), seit Februar 1957 mit Decortisal (1 - 2 Tabletten tgl.) und abwechselnden Cortrophin Z Gaben (10 E alle 8 Wochen) durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte die Patientin tgl. 1 - 2 Tabletten Decortisal.

Fall 9)

Der 22-jährige Patient wurde als Notfall wegen Krampfneigung stationär aufgenommen. Die Anfälle traten nach Angaben des Kranken im Jahre 1955 zum ersten Mal auf. Er schilderte sie folgendermaßen: Zuerst heiße und kalte Hände oder Füße, dann Druckgefühl im Kopf. Das Denken ist dabei erschwert. Daraufhin starkes Herzklopfen und Angstgefühl. Letzteres dauert 5 - 10 Minuten. Anschließend ca. 5 Minuten Mattigkeitsgefühl.

Diagnose: Vegetative Dystonie.

Klinischer Befund: Oktober 1957 Tonsillektomie

RR 120/85

Herz: Auskult: Diastolisches Geräusch,
PM über der Herzbasis.

Perk.: Herzgrenzen normal.

Nach Hyperventilation Reflexe äußerst lebhaft.

Babinski rechts angedeutet.

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 3/10

Blutbild: Hb:	94 %	Stab:	5
Ery:	5 M.	Segment:	45
FJ:	0,94	Baso:	1
Neutro:	50	Eos:	
Jgdl.:		Lympho klein:	37
		Mono:	12

Röntgenbefund: Rundliches muskelkräftiges Herz. Größe im Bereich der Norm. Pulmonalbogen gering prominent. Aorta unauffällig.

EKG: Sinustachycardie.

Intraaurikuläre Leitungsstörung.

Wilson-Block.

EEG: Zeigte keine Abweichungen von der Norm.

Wegen der am zweiten Tag aufgetretenen Temperatur (über 39°C) wurde Erycin - 10 g - und Diadreson (tgl. bis zu 25 mg, insgesamt 110 mg, innerhalb von 8 Tagen) verabreicht. Anschließend wurde, ambulant fortgesetzt, ATP gegeben. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte der Patient 5 mg Diadreson.

Fall 10)

Der 24-jährige Patient wurde wegen recidivierender Endocarditis stationär aufgenommen.

Klinischer Befund: 1953 Tonsillektomie

1957 Appendektomie

Nase und Nebenhöhlen OB
RR 135/60
Puls: um 80/ resp. Arrhythmie

Divergenzschielen des linken Auges (angeblich ursprünglich convergent, divergent erst nach 2 Operationen). Leichte Struma, deutliches schwirrendes Geräusch über den Carotiden fortgeleitet zu hören.

Lunge: deutlich verschärftes Atemgeräusch, Klopfeschall sonor, Lungengrenzen gut verschieblich.

Cor: Lautes systolisches, etwas vibrierendes Geräusch, bes. laut über dem 4. ICR 2 Querfinger links vom Sternum, gut fortgeleitet über dem Hals und den Carotiden zu hören. Diastolisches lautes Geräusch leicht decrescendo, besonders stark über dem 4. ICR direkt links neben dem Sternum.

Herzaktion: außer respiratorischer Arrhythmie regelmäßig. Leichte Tachycardie. Herzgrenzen zur Basis etwas nach links verbreitert.

Rechtes Nierenlager etwas druck- und klopfempfindlich.
WS im unteren BWS Bereich druck- und klopfempfindlich.

Klinische Diagnose: rez. Endocarditis, Aorteninsuffizienz (kompensiert).

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 11/28

Blutbild: Hb:	75 %	Takata:	0,93
Ery:	4420	Weltmann:	V
FJ:	0,85	Thymol:	1,43
Leuco:	8650	Cd SO ₄ :	-
Neutro:	62	Germanin:	1,25
Jgdl.:		Ges.Eiweiß:	5,74
Stab:	3	Elektrophorese: Albomine	52,2%
Segment:	59	Globuline α_1	4,8%
Baso:	1	α_2	9,8%
Eos:		β	11,8%
Lampho klein:	31	γ	21,4%
groß:	2		
Mono:	4		

Röntgenbefund: Gering erweitertes Herz ohne typische Fehlerkonfiguration. Einzelne Indurationen im linken Ober- und Mittelfeld. Für akt. spez. Prozeß kein Anhalt.

EKG: Zeichen für Linkshypertrophie bei vertikal gestelltem Herz. Myokardschädigung.

Die Behandlung wurde mit Erycin und Decortin H (bis zu 15 mg tgl., insgesamt 180 mg innerhalb von 12 Tagen) durchgeführt. Bei der Untersuchung hatte er 15 mg Decortin H tgl.

Fall 11)

Die 37-jährige Patientin wurde wegen eines Erysipels am linken Unterschenkel mit hohen Temperaturen - $40,1^{\circ}\text{C}$ - stationär aufgenommen.

Klinischer Befund: RR 125/80

Leber zwei Querfinger vor dem Rippenbogen tastbar.

Lokalbefund: Am linken Unterschenkel vom Sprunggelenk bis 4 Querfinger unterhalb der Patella scharf begrenztes Erythem, leicht erhaben, die ganze Tibiagegend bedeckend bis zur Mitte des seitlichen Beines. Am Unterschenkel oberhalb des Sprunggelenkes außerdem pfenniggroße Wunde, verschorft.

An den Beinen zahlreiche Venektasien, fast keine Varizen.

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 33/64

Blutbild: Hb:	78 %	Stab:	11
Ery:	4,84	Segment:	69
FJ:	0,81	Baso:	
Leuco:	7050	Eos:	
Neutro:	81	Lympho klein:	12
Jgdl.:		Mono:	8
Takata:	0,80	Cd SO_4 :	Spur
Weltmann:	VI	Germanin:	1,79
Thymol:	0,62	Ges. Eiweiß:	5,78 g %

Die Therapie begann sofort mit Supracillin, dann Aquacillin 2 x 400 000 E, gleichzeitig Diadreson 25 mg, trotz der schnell abfallenden Temperaturen, am 4. Tag bei 37°, wurde die angegebene Medikation bis zum 15. Tag durchgeführt. Die Blutsenkung normalisierte sich bis zum 16. Tag auf 12/29 mm. Die Patientin konnte dann am 20. Tag beschwerdefrei entlassen werden.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielt sie 12 mg Diadreson. Insgesamt Diadreson: 230 mg.

Fall 12)

Die 54-jährige Patientin litt seit 1948 an chronisch recidivierendem Asthma bronchiale. Sie kam wegen zunehmender Atemnot zur stationären Aufnahme.

Klinischer Befund: RR 220/120 (bei Entlassung 160/100)
Weiche diffuse mäßig große Struma. Hypersonorer Klopfschall und mäßig viel Giemen und Pfeifen über beiden Lungen. Dorsal beiderseits im Unterfeld auch feinblasige RG's, basal verlängertes Expirium.

Nach rechts schwingende Skoliose der BWS. Muskelatrophie im Bereich der rechten Rückenmuskulatur mäßigen Grades.

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 9/27

Blutbild: Hb:	67 %	Takata:	0,92
Ery:	3550	Weltmann:	V
FJ:	0,94	Thymol:	0,41
Leuco:	4950	Cd SO ₄ :	-
Neutro:	53	Germanin:	0,41
Jgdl.:		Ges.Eiweiß:	7,59 %
Stab:	1		
Segment:	52		
Baso:	1		
Eos:	10		
Lympho klein:	30		
Mono:			

Röntgenbefund: Linksbetontes, etwas verbreitertes Herz.
Skoliose der BWS.

Die Patientin konnte nach einer kombinierten ACTH (bis zu 20 E Cortrophin Z tgl., insgesamt 70 E innerhalb von vier Tagen) - Prednison (tgl. bis zu 25 mg Diadreson F, insgesamt 140 mg innerhalb von 9 Tagen) - Megaphen Kur beschwerdefrei entlassen werden.

Fall 13)

Die 23-jährige Patientin klagte 1952 erstmals über Schmerzen in den Halsmuskeln, denen Fieber und Gelenkschmerzen vorausgegangen waren. 1956 Wiederholung desselben Krankheitsbildes. Sie kam wegen erneuten Auftretens von Fieber und Schmerzen in der Halsmuskulatur im Januar 1958 zur stationären Aufnahme.

Klinischer Befund: Tonsillektomie 1956
RR 125/75 Temperatur 38°C

BWS: diffuser Klopfmerz.

Kopfbewegung: aktiv und passiv nicht möglich.
Muskelspann der hinteren Halsmuskeln rechts. (M.long.colli und M.scaleni) Am 6. Tag zeichnete sich eine Fluktuation ab. Bei Untersuchung in Narkose konnte in der erschlafften Muskulatur ein ca. mandelgroßer Herd getastet werden.

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 24/54

Blutbild: Hb:	92 %	Takata:	0,88
Ery:		Weltmann:	V
FJ:		Thymol:	0,55
Leuco:	16800	Cd SO ₄ :	
Neutro:	81	Germanin:	2,31
Jgdl.:		Ges.Eiweiß:	5,78 g %
Stab:	3		
Segment:	78		
Baso:	1		
Eos:	1		
Lympho klein:	10		
Mono:	7		

Urinbefund:	Spez. Gewicht:	1022
	Reaktion:	sauer
	Eiweiß:	Hauch
	Urobilinogen:	(+)
	Urobilin:	+
	Sediment:	
	Leuco:	+ + +
	Pl.Ep.:	+ + +

Röntgenbefund: Auf der seitlichen Halswirbelsäulenaufnahme projizierte sich im hinteren Anteil des Knorpels ein dattelkernförmiger, kalkdichter Schatten, der auf der ap. Aufnahme nicht sicher zu differenzieren war. Es ließ sich nicht eindeutig entscheiden, ob die Verschattung dem Schildknorpel angehörte oder neben bzw. hinter diesem gelegen war.

Die Punktion ergab einen ca. 6 - 10 ccm dicken, rahmigen, gelbgrünlichen Eiter. (Im ZIEHL Präparat keine Tuberkelbakterien, im GRAM Präparat zahlreiche Leukozyten und grampositive Kokken).

Kulturversuch: *Staphylococcus aureus haemolyticus*.

Unter der Butazolidin und Diadreson Therapie tgl. bis zu 30 mg, (insgesamt 175 mg über einen Zeitraum von 9 Tagen) ging die Leukocytose auf 8150 und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit auf 7/23 mm zurück. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte die Patientin 5 mg Diadreson.

Fall 14)

Es handelt sich bei der 49-jährigen Patientin um einen fraglichen Morbus Bechterew. Die Blutsenkung war 30/50 mm und das Blutbild

Hb:	89 %	Segment:	72
Ery:	4,7	Lymphozyten:	28
Leuco:	14700	(Weitere Angaben fehlen)	

Die Behandlung wurde mit Prednison durchgeführt.

Fall 15)

Der 67-jährige Patient klagte seit Herbst 1955 über Schmerzen, Schwellung und Rötung der Fingergelenke, später auch an Zehengelenken und an den Schultern. Es wurde die Diagnose einer primär chron. Polyarthrititis gestellt. Die Behandlung mit Deltacortril (tgl. 5 mg) brachte darauf merkliche Besserung. Der Patient kam wegen starker, krampfartiger Schmerzen im Bereich der unteren BWS, vor allem beim Stehen und Gehen, Ende Dezember 1957 zur stationären Aufnahme.

Klinischer Befund: RR 165/90

- a) Resektionsmagen nach Billroth II
- b) Arthrogene Kontrakturen nach prim. chron. Polyarthrititis
- c) Septumdeviation nach rechts, chronische Pharyngo-Laryngitis

Lunge: etwas hypersonorer Klopfschall, vesiculär Atmen über allen Lungenfeldern. Fixierter Rundrücken.

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 31/55

Blutbild: Hb:	103 %	Takata:	0,80
Ery:	5,72	Weltmann:	IV
PJ:	0,99	Thymol:	0,53
Neutro:	58	Cd SO ₄ :	- ;
Jgdl.:		Germanin:	2,77
Stab:	3	Blutcalcium:	8,9 mg %
Segment:	55	Phosphor:	3,5 mg %
Baso:	1	Alkal.Serum-	
Eos:	6	Phosphatase:	10,41 KAL
Lympho klein:	22		
Mono:	13		

Leberfunktionsproben bei der Entlassung:

Takata:	0,93
Weltmann:	VI
Thymol:	0,55

Cd SO₄: (+)
Germanin: 3,47
Ges.Eiweiß: 4,78 g %

BKS bei der Entlassung: 10/14

Röntgenbefund: LWS-Aufnahme:

Die dargestellten Knochen waren auffallend kalkarm. Die Spongiosastrukturen erschienen teilweise wie verwaschen. Ganz geringe Randwulstbildung am 3. und 5. LWK. Der 12. BWK war auf etwa zwei Drittel seiner Höhe zusammengesintert und nach vorne keilförmig deformiert. Randwulstbildung in der Basis des 11. wie an der Oberkante des 12.

BWK. II der

Beurteilung: Ausgeprägte calcipenisische Osteopathie. Nach dem Röntgenbefund könnte eine Mischform von Osteoporose und Osteomalacie vorliegen. Calcipenisische Deformierung des 12. BWK. Nur geringe Zeichen einer Osteochondrose der unteren BWS und der unteren LWS.

Der Patient erhielt 7 Tage lang insgesamt 100 mg Diadreson (bis zu 25 mg tgl.), dann erfolgte Umstellung auf tgl. bis zu 5 mg Deltacortil. Diese Behandlung wurde bis zu seiner Entlassung (insgesamt 10 Tage) weitergeführt. Zwei Tage vor dem Zeitpunkt der Untersuchung erhielt der Patient tgl. 30 mg Decortin H.

Falls 16)

Die 64-jährige Patientin stand seit 1951 wegen Morbus Biermer und Asthma bronchiale in poliklinischer Behandlung.

Klinischer Befund: 1920 Gastro-Enterostomie; RR 165/80.

Patientin war müde, hatte kalte, gefühllose Finger, eine feuerrote Zunge und Zungenbrennen.

Leber ein Querfinger vor dem Rippenbogen tastbar.

Laboratoriumsuntersuchungen:

Blutbild: Hb:	84 %	Segment:	80
Ery:	3900	Baso:	2
PJ:	1,07	Eos:	-

Leuco:	6250	Lympho klein:	14
Neutro:	80	groß:	
Stab:		Mono:	4

Megaloblastäre Anämie, geringe Anisozytose.

Der Morbus Biermer wurde mit Bifacton und Cytobion behandelt. Wegen stärkerer Atemnot erhielt die Patientin im August 1957 tgl. bis zu 15 mg Decortin H (insgesamt 150 mg, in einem Zeitraum von 10 Tagen).

Am 29.1.1958 und 30.11.1958 bekam sie tgl. 30 mg Decortin-H. Am 31.1.1958 in der Frühe vor der Blutentnahme 15 mg Decortin-H.

Fall 17)

Der 16-jährige Patient wurde wegen einer miliaren Tuberkulose eingeliefert.

Klinischer Befund: RR 120/70 Temperatur 39,5°C

Ca. erbsengroße, harte und leicht schmerzhafte Drüse im linken Kieferwinkel.

Ca. bohngengroße, weiche, gut verschiebbliche Drüse in der linken Axilla.

Petruschky: deutlich positiv.

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 26/45

Blutbild: Hb:	81 %	Takata:	0,88
Ery:	4520	Weltmann:	II
FJ:	0,90	Thymol:	0,27
Leuco:	9100	Cd SO ₄ :	Spur
Stab:	5	Germanin:	1,39
Segment:	45	Ges.Eiweiß:	6,60 g %
Eos:	2		
Lympho klein:	25		
groß:	2		
Mono:	11		

Röntgenbefund: Beide Lungen ziemlich gleichmäßig dicht durchsetzt mit feinsten Fleckschatten.

Unter der Therapie mit Protothenat 1 g tgl. und Neoteben

0,55 g tgl. sanken die Temperaturen langsam ab, desgleichen normalisierte sich das Weltmannsche Koagulationsband von Anfangs II wieder auf V und die Blutsenkungsgeschwindigkeit ging langsam fallend auf 4/16 mm zurück. Ab dem 14. Tage wurde die Behandlung mit Diadreson (tgl. bis zu 50 mg, insgesamt 300 mg, innerhalb von 22 Tagen) unterstützt. Außerdem erhielt der Patient zweimal je 20 E Cortrophin Z. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte er 20 mg Diadreson.

Fall 18)

Die 43-jährige Patientin litt seit 1939 an Asthma bronchiale. Die stationäre Aufnahme erfolgte wegen eines lebensbedrohenden status asthmaticus.

Klinischer Befund: RR 120/75

Lungengrenzen wenig verschieblich. Über allen Lungenpartien Giemen und Pfeifen.

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 20/31

Blutbild: Hb:	97 %	Takata:	0,73
Ery:	5200	Weltmann:	V
FJ:	0,93	Thymol:	0,43
Leuco:	19900	Cd SO ₄ :	-
Neutro:	58	Germanin:	1,85
Jgdl.:		Ges.Eiweiß:	6,27 g
Stab:			
Segment:			
Baso:			
Eos:	25		
Lympho klein:	12		
Mono:	5		

EKG: Zeichen für Myocardschädigung.

Röntgenbefund: Die Thoraxdurchleuchtung erbrachte einzelne Indurationen in beiden Oberfeldern, jedoch kein Anhalt für einen akuten spezifischen Prozeß. Geringe pleuritische Residuen rechts. Bei einer Nebenhöhlenaufnahme fand sich eine in auffallend geringer Ausdehnung pneumatisierte Stirnhöhle.

Die Behandlung wurde mit ACTH (tgl. 20 E Cortrophin Z, insgesamt 120 E über einen Zeitraum von 6 Tagen) und Prednison (tgl. bis zu 15 mg Diadreson, insgesamt 70 mg während 7 Tagen) durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielt die Patientin 5 mg Diadreson. Es kam dabei zu einer zufriedenstellenden Besserung der Atemnot, desgleichen gingen die Eosinophilen von 25 auf 1 zurück.

Fall 19)

Die Patientin kam seit 1953 wegen Hyperthyreose, chronischer Bronchitis und einer Osteochondrose der Lendenwirbelsäule in die poliklinische Ambulanz.

Klinischer Befund: RR 180/80 Puls 88 regelm.

Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule, Tremor und sehr feuchte Hände.

Laboratoriumsuntersuchungen: BKS 10/27

Grundumsatz: + 31 % (Druchschnittswert)

Hb:	92 %	Leuco:	6400
-----	------	--------	------

Röntgenbefund: Indurationen im linken Oberfeld. Pleuritische Residuen und Pleuraschwiele links basal.

EKG: Zeichen für Myocardschädigung.

Die Schilddrüsenüberfunktion wurde mit Propycil und Sedativa und die Gelenkbeschwerden in der Lendenwirbelsäule seit Mai 1957 mit tgl. 5 mg Decortin H mit gutem Erfolg behandelt.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung: 2,5 mg Decortin H.

B

Untersuchungsergebnisse der mit Prednison (olon) behandelten Patienten hinsichtlich der Blutgerinnungswerte (Untersuchungen am Humanplasma).

Tabelle 1

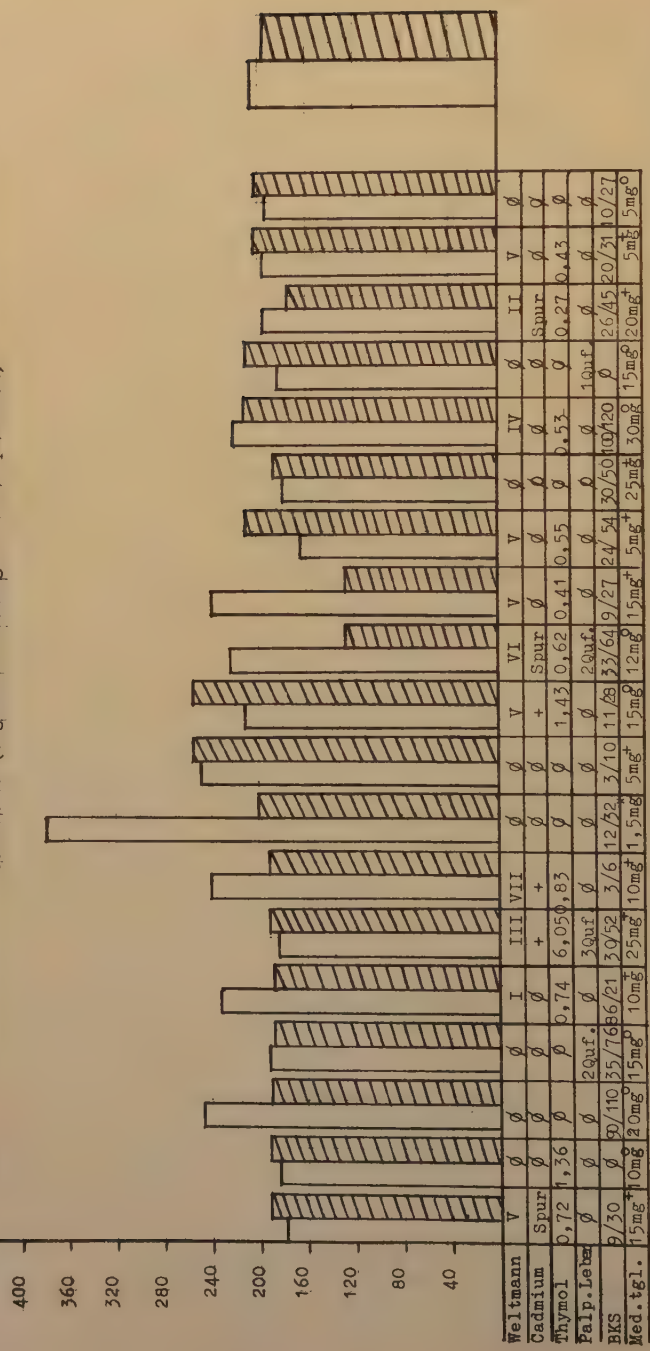
Patienten	Rec. Zeit		Quickwert		Faktor V		Faktor VII		Thrombinzeit	
	NW	PW	NW	PW	NW	PW	NW	PW	NW	PW
I	192	176	19	18	35	34	49	47	25	28
II	192	182	19	17	35	33	49	43	25	26
III	192	243	19	19	35	34	49	50	25	28
IV	184	187	21	18	52	43	33	46	25	26
V	189	230	19	17	45	41	61	47	29	35
VI	189	187	19	21	45	45	61	55	29	32
VII	189	239	19	21	45	46	61	58	29	39
VIII	196	380	18	29	41	38	55	47	50	45
IX	254	247	15	16	35	40	47	58	26	29
X	254	212	15	15	35	36	47	41	26	31
XI	148	224	18	22	32	32	50	50	36	39
XII	148	239	18	18	32	30	50	42	35	43
XIII	209	164	17	18	34	31	60	59	40	27
XIV	186	179	20	16	33	35	48	48	24	28
XV	213	219	20	17	35	30	45	45	24	27
XVI	213	183	20	19	32	30	45	42	25	30
XVII	176	196	19	19	41	41	51	44	26	35
XVIII	205	195	17	20	37	37	46	43	26	35
XIX	205	193	17	16	37	36	46	43	25	32

Zeichenerklärung: NW = Normalwert (Mittelwert aus mindestens vier Einzelbestimmungen von gesunden Vergleichspersonen).

PW = Patientenwert (Mittelwert aus mindestens vier Einzelbestimmungen von mit Prednison (olon) behandelten Patienten).

Die angegebenen Werte in Sekunden.

Abb. 1 Graphische Darstellung der Decorticierungszeit der mit Prednison (olon) behandelten Patienten (Gegenüberstellung zu Normalpersonen)



Zeichenerklärung:

Normalwert
Patientenwert

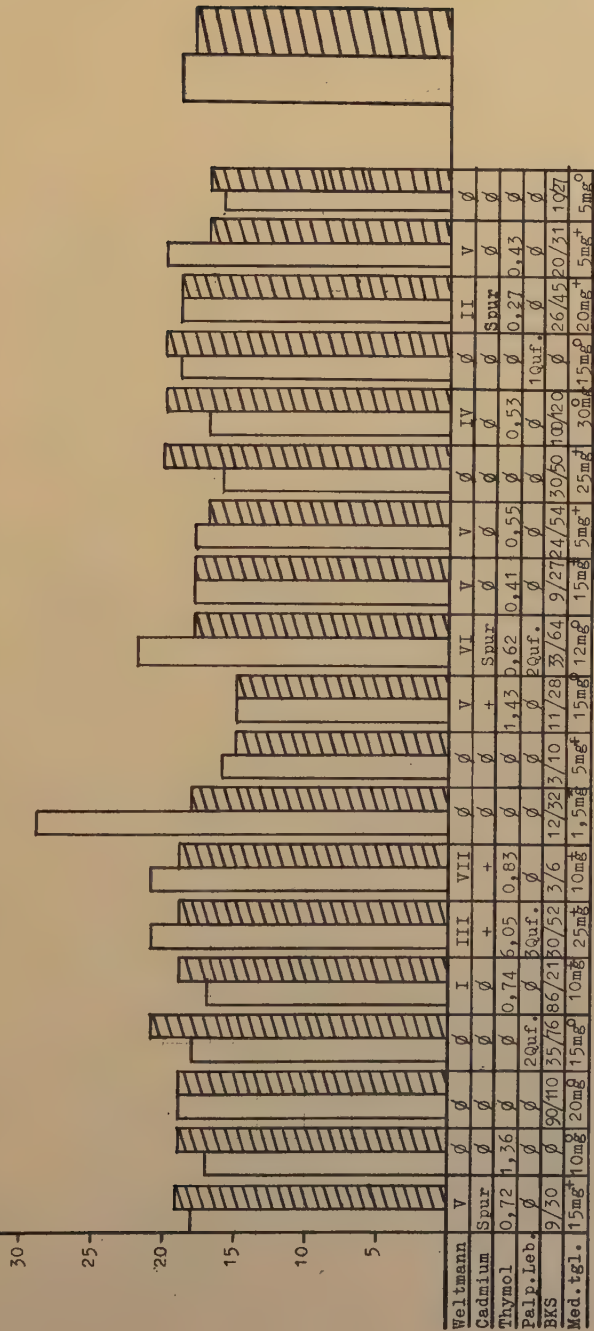
Mittelwert der Normalwerte

Mittelwert der Patientenwerte

* = Decortical
+ = Diadrenon
o = Decortin
ø = Keine Bestimmung

Abb. 2

Graphische Darstellung des Quickwertes der mit Prednison (olon) behandelten Patienten (Gegenüberstellung zu Normalpersonen)



Zeichenerklärung:



Normalwert
Patientenwert



Mittelwert der Normalwerte

* = Decortisal

+ = Diadreson

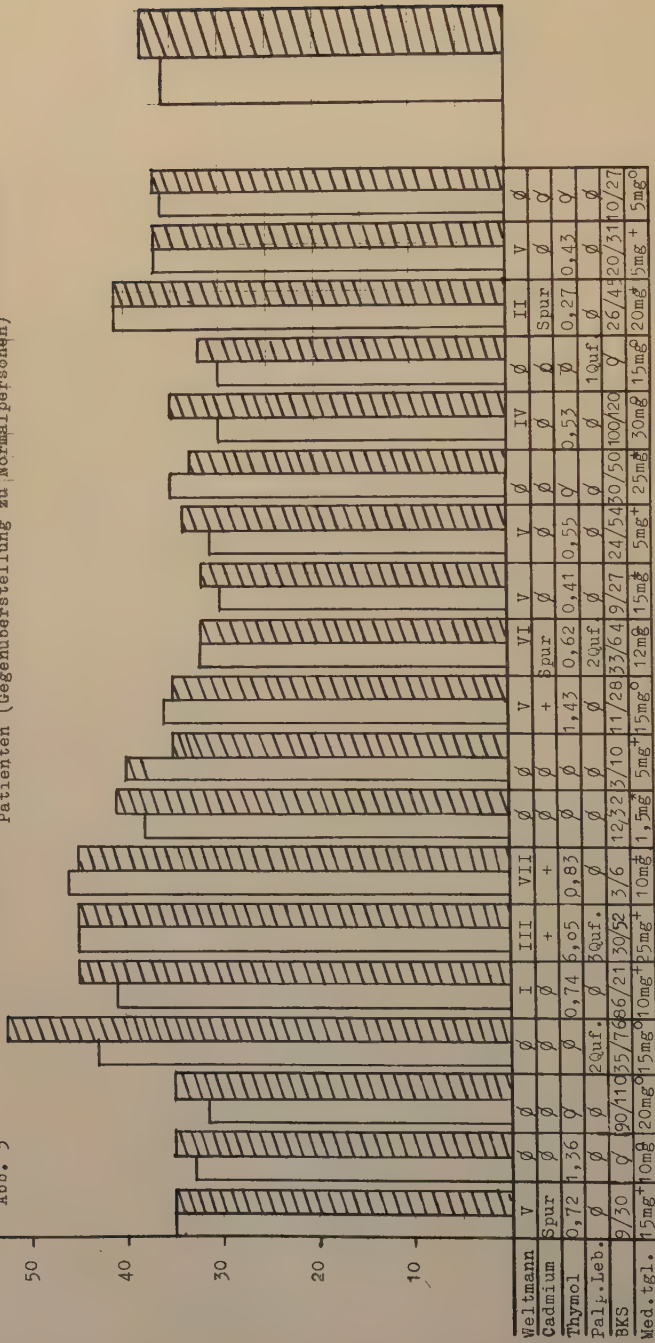
Ø = Decortin

Ø = Keine Bestimmung

Mittelwert der Patientenwerte

Abb. 3

Graphische Darstellung des Faktor V der mit Prednison (olon) behandelten Patienten (Gegenüberstellung zu Normalpersonen)



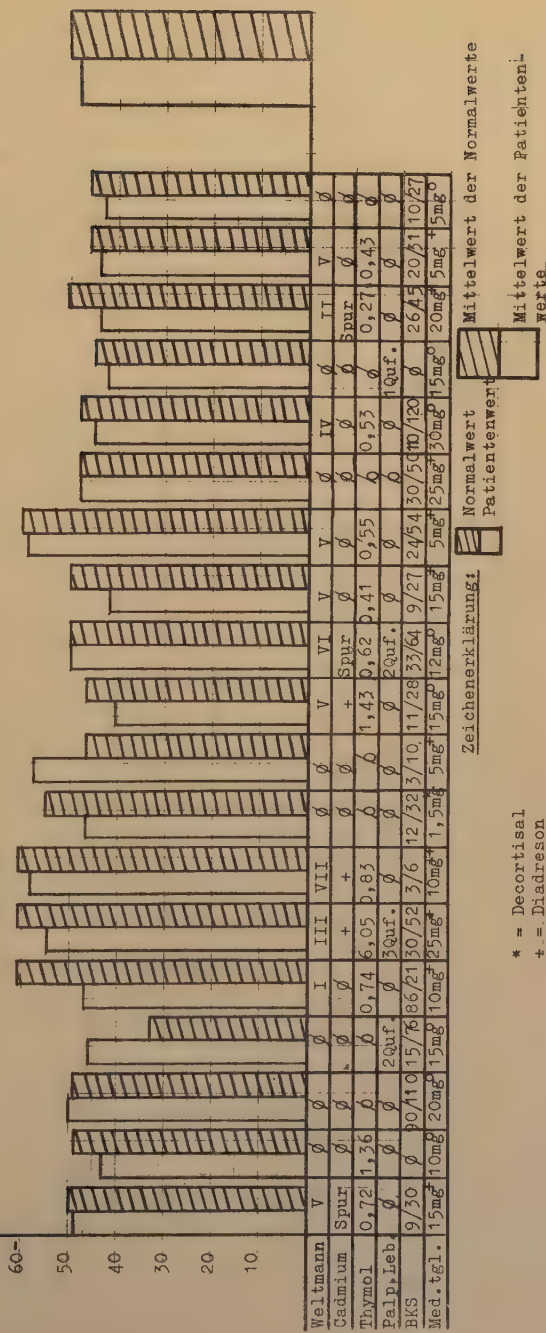
Zeichenerklärung:

- * = Decortisal
- + = Diadreson
- o = Decortin
- ø = Keine Bestimmung

Normalwert
Patientenwert

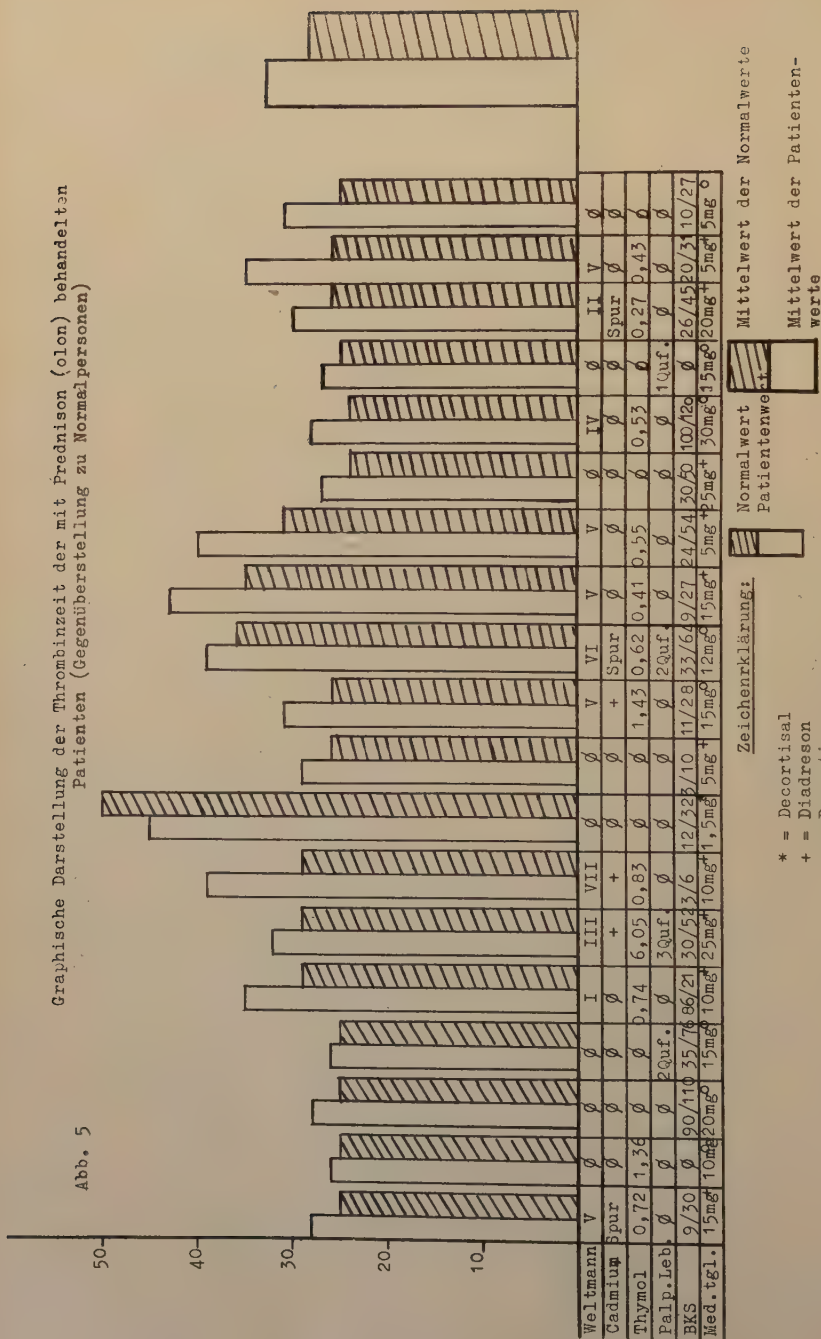
Mittelwerte der Patienten-
werte

Graphische Darstellung des Faktor VII der mit Prednison (olon) behandelten Patienten (Gegenüberstellung zu Normalpersonen)



* = Decortical
+ = Diadreson
o = Decortin
Ø = Keine Bestimmung

Graphische Darstellung der Thrombinzeit der mit Prednison (olon) behandelten Patienten (Gegenüberstellung zu Normalpersonen)

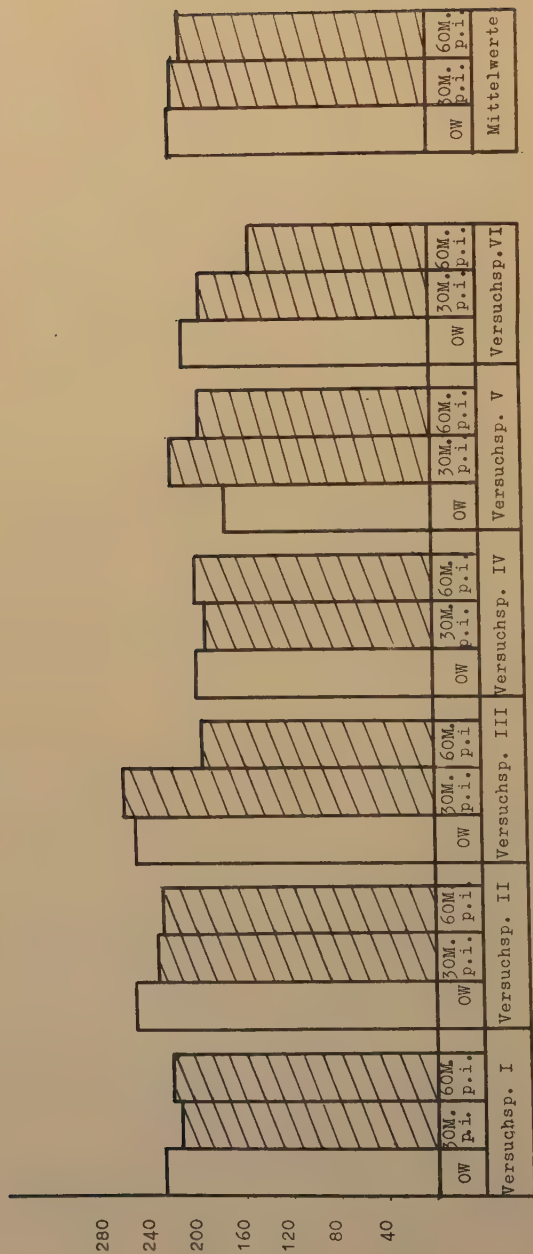


C

Untersuchungsergebnisse von sechs gesunden Versuchspersonen nach i.v. Injektion von 25 mg Solu-Decortin-H. Es wurde nüchtern jeweils vor und 30 und 60 Minuten nach i.v. Injektion von 25 mg Solu-Decortin-H jeweils 10 cm³ Citratblut abgenommen und nachfolgende Gerinnungswerte am Citratplasma bestimmt.

Abb. 6

Recalcifizierungszeit



Zeichenerklärung: OW = Nullwert

30M.

p.i. = 30 Minuten nach Injektion von 25 mg Solu-Decortin-H

60M.

p.i. = 60 Minuten nach Injektion von 25 mg Solu-Decortin-H

Tabelle 3

V.P.	Rec. Zeit		Quickwert		Faktor V		Faktor VII		Thrombinzeit	
	NW	30'p.i.	60'p.i.	NW	30'p.i.	60'p.i.	NW	30'p.i.	60'p.i.	60'p.i.
I	225	211	222	19	19	40	40	41	41	30
II	254	236	231	23	21	40	41	43	42	24
III	251	259	190	24	22	39	40	46	47	23
IV	196	188	198	22	21	39	38	34	35	23
V	175	222	192	19	23	40	40	38	37	22
VI	213	191	154	23	22	40	39	36	35	21

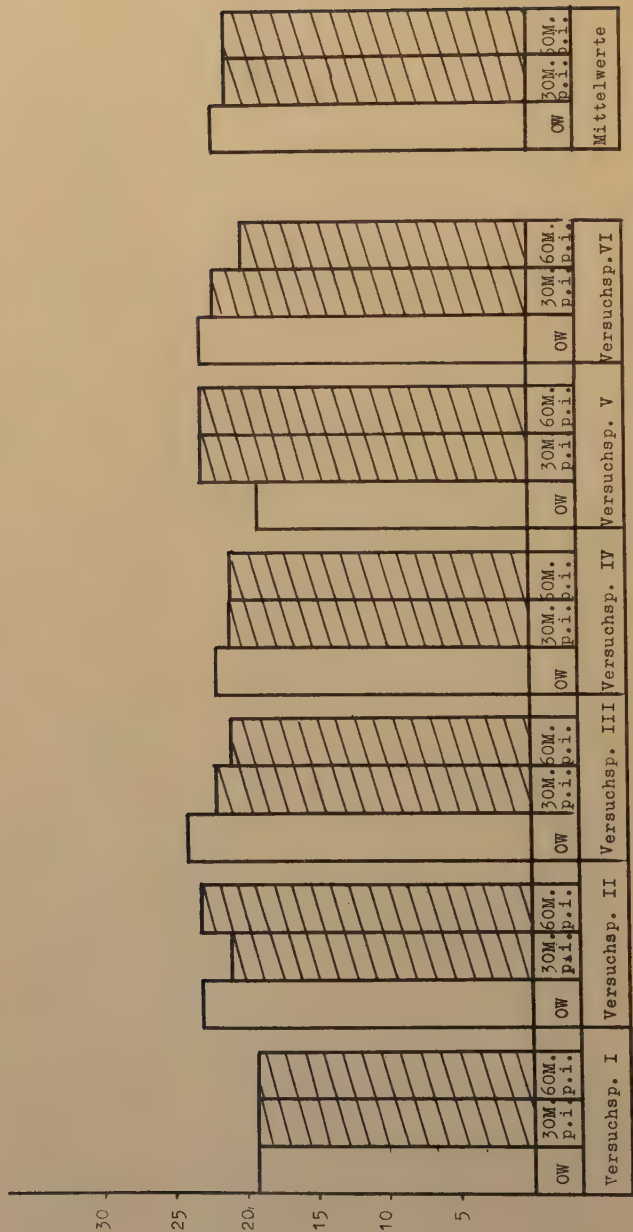
Zeichenerklärung: VP = Versuchsperson

NW = Nüchternwert

30'p.i. = 30 Minuten nach i.v. Injektion von 25 mg Solu-Decortin-H

60'p.i. = 60 Minuten nach i.v. Injektion von 25 mg Solu-Decortin-H

Es wurde nüchtern jeweils vor und 30 u. 60 Minuten nach i.v. Injektion von 25 mg Solu-Decortin-H jeweils 10 cm³ Citratblut abgenommen und obige Blutgerinnungswerte am Citratplasma ermittelt. Die angegebenen Werte in Sekunden.



Zeichenerklärung: OW = Nullwert

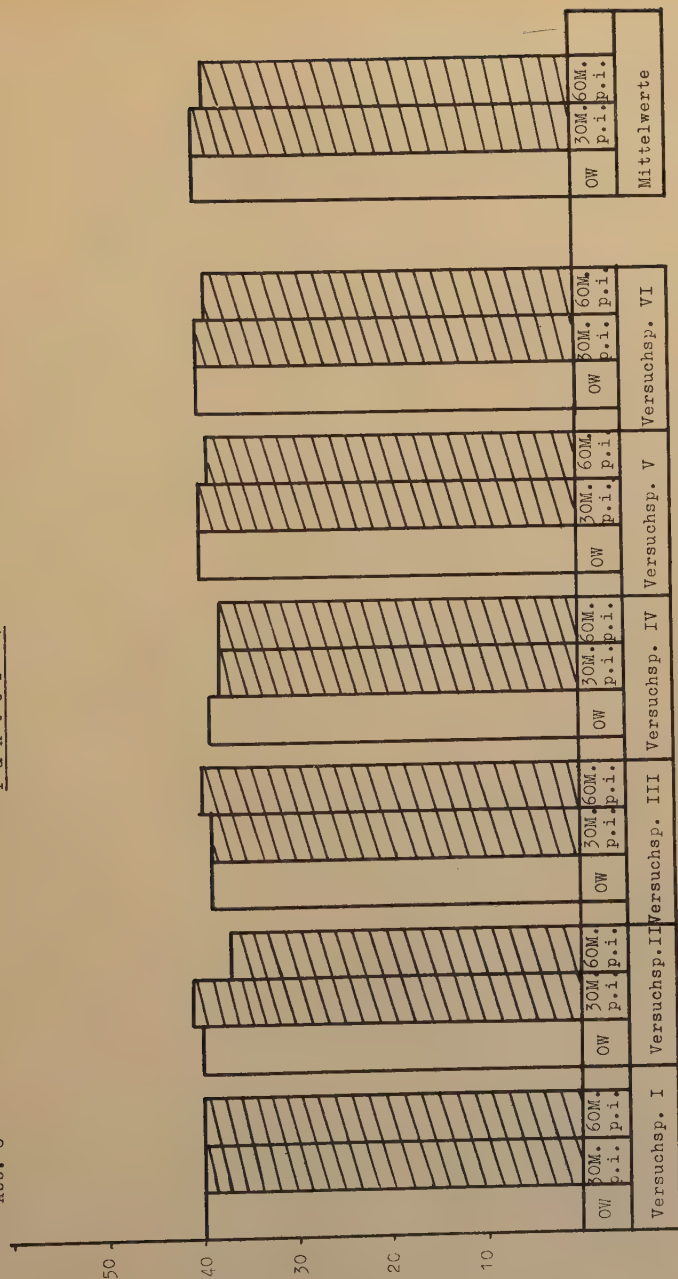
30M. = 30 Minuten nach Injektion von 25 mg

p.i. Solu-Decortin-H

60M. = 60 Minuten nach Injektion von 25 mg

p.i. Solu-Decortin-H

Abb. 8

Faktor V

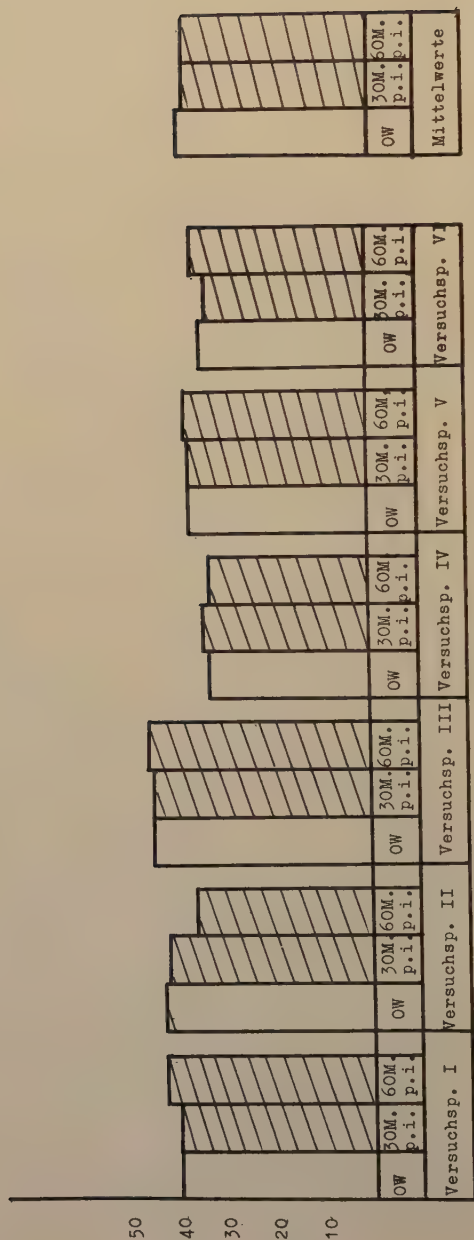
Zeichenerklärung: OW = Nullwert

30M. = 30 Minuten nach Injektion von 25 mg Solu-

p.i. Decortin-H

60M. = 60 Minuten nach Injektion von 25 mg Solu-

p.i. Decortin-H



Zeichenerklärung: OW = Nullwert

30M. = 30 Minuten nach Injektion von 25 mg Solu-

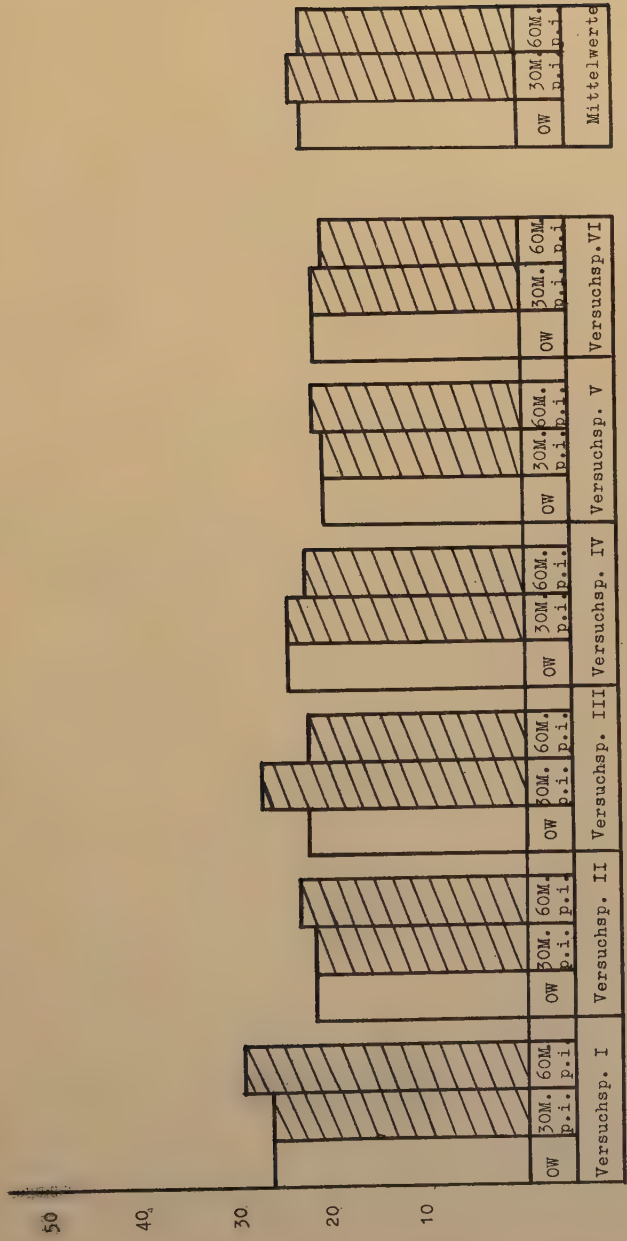
p.i. Decortin-H

60M. = 60 Minuten nach Injektion von 25 mg Solu-

p.i. Decortin-H

Abb. 10

Thrombinzeit



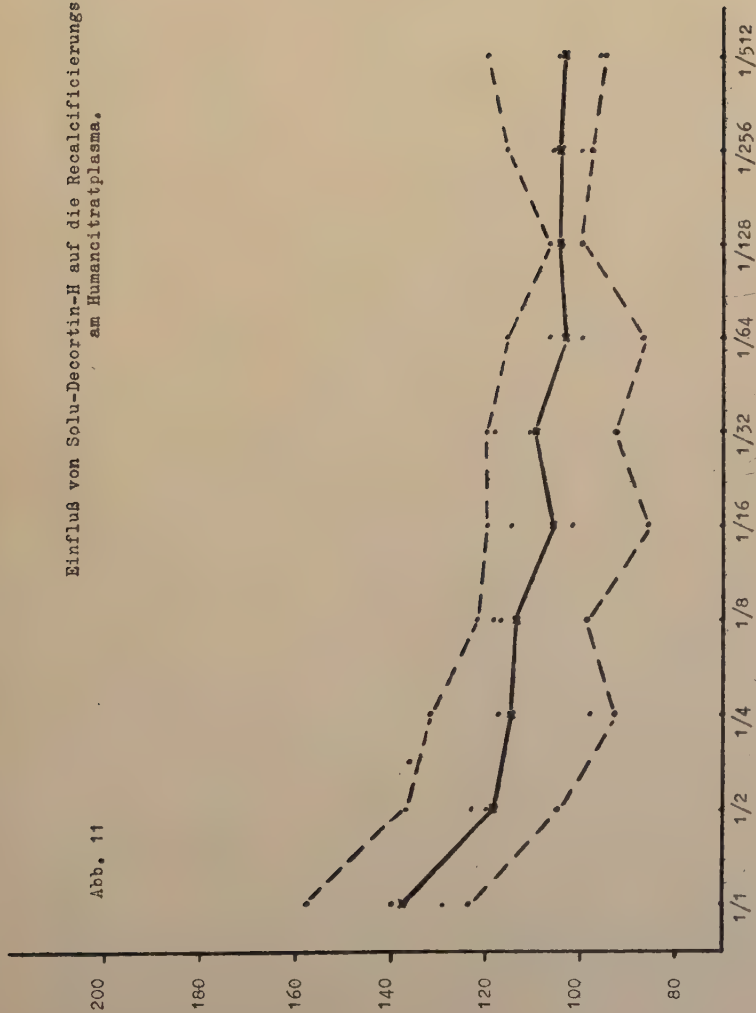
Zeichenerklärung: OW = Nullwert
 30M. = 30 Minuten nach Injektion von 25 mg Solu-
 p.i. Decortin-H
 60M. = 60 Minuten nach Injektion von 25 mg Solu-
 p.i. Decortin-H

D

Untersuchungen am Normalhumancitratplasma unter in vitro
Zusatz von Solu-Decortin-H. Prüfung an verschiedenen Ge-
rinnungssystemen.

Einfluß von Solu-Decortin-H auf die Recalcificierungszeit
am Humancitratplasma.

Abb. 11

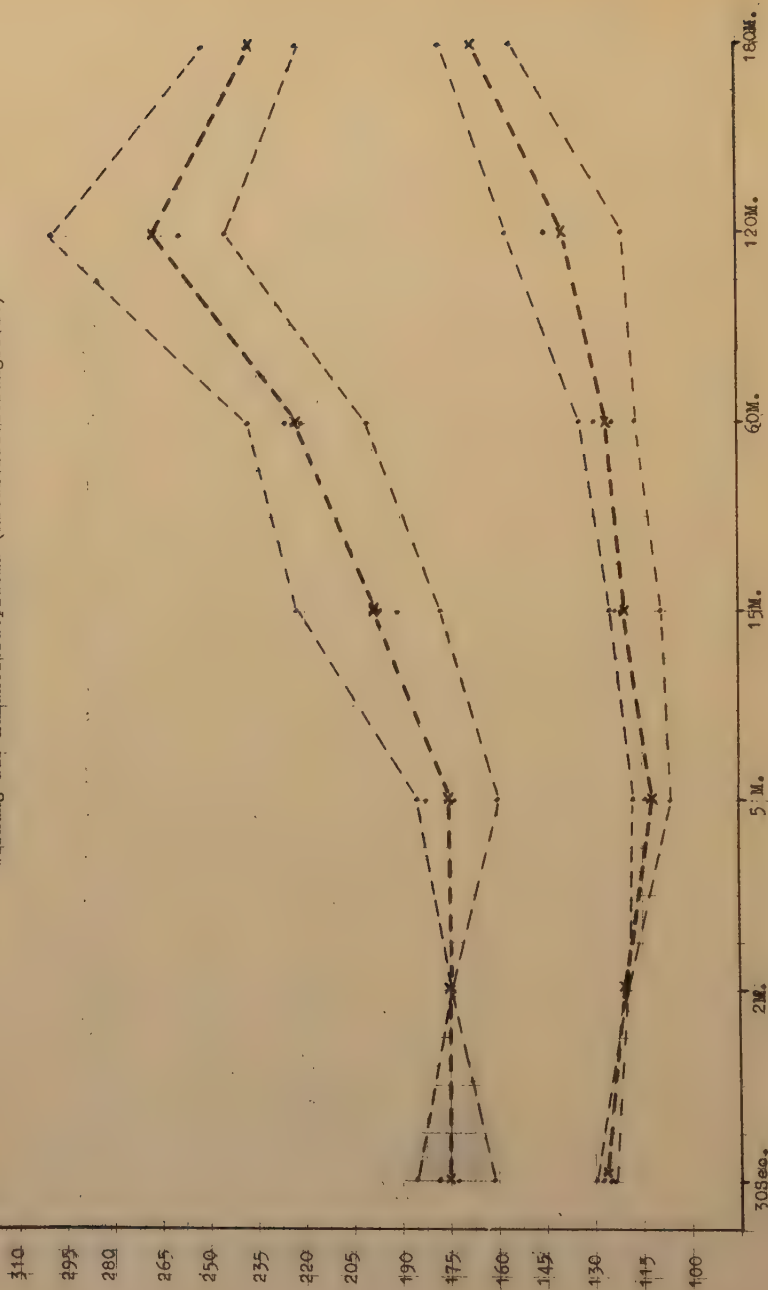


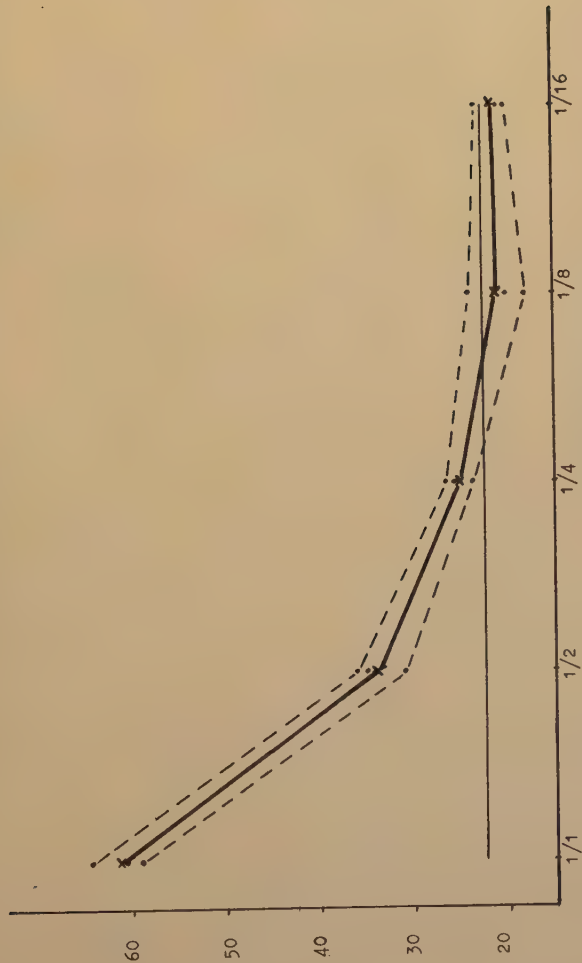
Zeichenerklärung: Abszisse = Solu-Decortin-H Verdünnung

Ordinate = Zeit in Sekunden

4 Versuchsreihen zu je 4 Einzelbestimmungen. Ausgezogene Linie bezeichnet das arithmetische Mittel, Die gestrichelte Linie die entsprechende Streubreite.

Einfluß verschiedener Inkubationszeiten hinsichtlich der Solu-Decortin-H
Wirkung auf Humancitratplasma (Recalcificierungszeit)





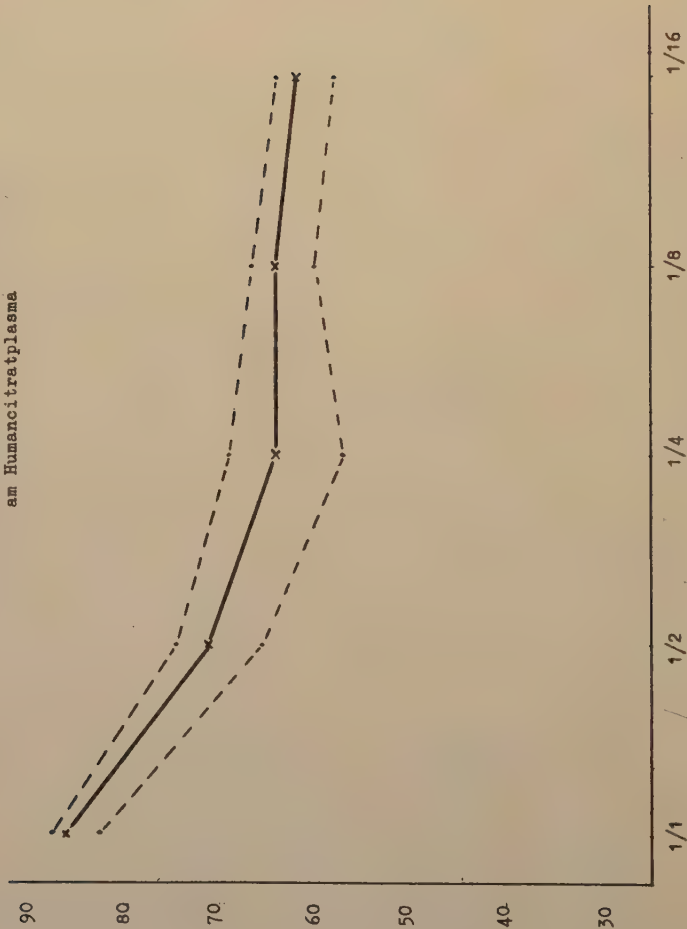
Zeichenerklärung: Abszisse = Solu-Decortin-H Verdünnung

Ordinate = Zeit in Sekunden

Der Horizontalstrich bedeutet den konstanten Null-Kontrollwert vor und nach der Versuchsreihe.

3 Versuchsreihen zu je 3 Einzelbestimmungen. Ausgezogene Linie bezeichnet das arithmetische Mittel. Die gestrichelte Linie die entsprechende Streubreite.

Einfluß von Solu-Decortin-H auf den Faktor V
am Humancitratplasma



Zeichenerklärung: Abszisse = Solu-Decortin-H Verdünnung
Ordinate = Zeit in Sekunden
3 Versuchsreihen zu je 3 Einzelbestimmungen. Ausgezogene Linie bezeichnet das arithmetische Mittel.
Die gestrichelte Linie die entsprechende Streubreite.

Abb. 15

Einfluß von Solu-Decortin-H auf den Faktor VII
am Humancitratplasma

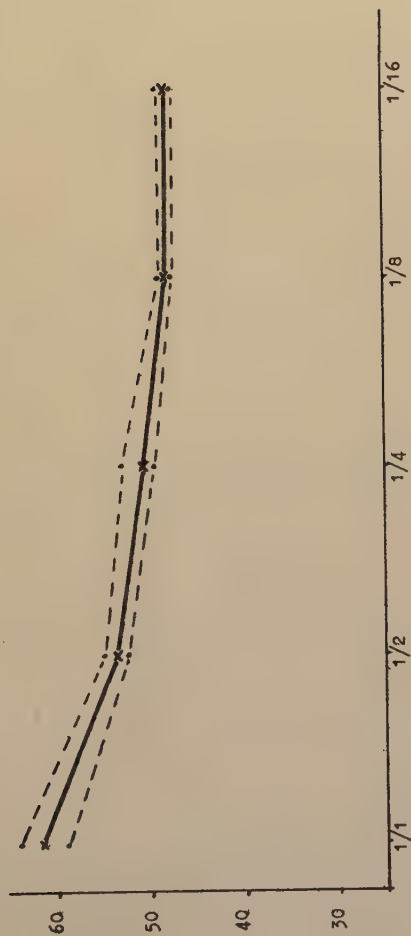


Abb. 16

Einfluß von Solu-Decortin-H auf die Thrombinzeit
am Humancitratplasma



Zu Abb. 11

Versuchsanordnung: Geometrische Verdünnungsreihe von Solu-Decortin-H bis 1/512.

Ansatz: 0,2 ml Humancitratplasma 60" im Wasserbad bei 37°C vorgewärmt, nach 60" 0,2 ml jeweilige Cortisonverdünnung (1/1 : 2 mg Solu-Decortin in 0,2 ml Plasma) bzw. als Nullwertkontrolle 0,2 ml Aqua bidest. 30" mit vorgewärmten Plasma inkubieren, dann 0,2 ml CaCl_2 unter Ingangsetzen der Stoppuhr.

Nullwerte:

1. vor Beginn: 97"
2. am Ende: 98"

Die Abbildung zeigt eine Beeinflussung der Recalcifizierungszeit in Richtung Verlängerung bei einer Verdünnung von 1 : 2. Offenbar sind erst höhere Konzentrationen (unphysiologische) in vitro erforderlich, um die Recalcifizierungszeit significant zu verlängern.

Zu Abb. 12

Versuchsanordnung: Es wurde mit gleichbleibender Solu-Decortin-H Konzentration gearbeitet. (10 mg/ml = 2 mg Prednison im Ansatz) Versuchsansatz und Leerwertkontrollen bei 37°C im Wasserbad bis zur Recalcifizierung belassen.

Die Abbildung zeigt eine deutliche Verlängerung der Recalcifizierungszeit nach einer Incubationszeit von 60 Minuten. Die 0-Wert Kontrollen (ohne Decortin-H-Zusatz) zeigen erst bei 120 bzw. 180 Minuten ein geringgradiges Ansteigen der Rec. Zeit.

Zu Abb. 13

Versuchsanordnung: Geometrische Verdünnungsreihe von Solu-Decortin-H bis 1/16.

Ansatz: 0,2 ml Fibrinogen 60" vorwärmen, dann Solu-Decortin-H 0,2 = 2 mg bzw. Aqua bidest. 30" danach 0,1 ml

Thrombin unter Ingangsetzen der Stoppuhr.

Die Abbildung zeigt eine Beeinflussung der Thrombin-Fibrinogenzeit in Richtung Verlängerung bei einer Verdünnung von 1 : 4.

Zu Abb. 14

Versuchsanordnung: Geometrische Verdünnungsreihe von Solu-Decortin-H bis 1/16.

Ansatz: 0,2 ml Diäthylbarbitursäurepuffer-Humancitratplasmagemisch 60" im Wasserbad (37°C), dann 0,2 ml der jeweiligen Cortisonverdünnung (1/1 : 2 mg Solu-Decortin-H in 0,2 ml Plasma) bzw. im Kontrollwert 0,2 ml Aqua bidest nach 30" Zugabe von 0,2 ml Faktor V-Reagenz und nach weiteren 30" CaCl_2 unter Ingangsetzen der Stoppuhr.

Nullwerte:

1. vor Beginn: 62";
2. am Ende: 65".

Die Abbildung zeigt eine Beeinflussung des Faktors V in Richtung Verlängerung bei einer Verdünnung von 1 : 2. Offenbar sind erst höhere Konzentrationen (unphysiologische) in vitro erforderlich, um ein signifikantes Ansteigen des Faktors V im Humancitratplasma hervorzurufen.

Zu Abb. 15

Versuchsanordnung: Geometrische Verdünnungsreihe von Solu-Decortin-H.

Ansatz: 0,2 ml Diäthylbarbitursäure-Humancitratplasmagemisch 60" im Wasserbad (37°C), dann 0,2 ml der jeweiligen Cortisonverdünnung (1/1 : 2 mg Solu-Decortin-H in 0,2 ml Plasma bzw. im Kontrollwert 0,2 ml Aqua bidest.) nach 30" Zugabe von Faktor VII Reagenz und nach weiteren 30" CaCl_2 unter Ingangsetzen der Stoppuhr.

Nullwerte:

1. vor Beginn: 49";
2. am Ende: 50".

Die Abbildung zeigt eine Beeinflussung des Faktors VII in Richtung Verlängerung bei einer Verdünnung von 1 : 2.

Zu Abb. 16

Versuchsanordnung: Geometrische Verdünnungsreihe von Solu-Decortin-H bis $1/16$.

Ansatz: 0,2 ml Humancitratplasma 60" im Wasserbad, dann 0,2 ml der jeweiligen Cortisonverdünnung ($1/1 : 2$ mg Solu-Decortin-H in 0,2 ml Plasma bzw. im Kontrollwert 0,2 ml Aqua bidest.) nach 30" Zugabe von 0,1 ml Thrombin unter Ingangsetzung der Stoppuhr.

Nullwerte:

1. zu Beginn: 29";
2. am Ende: 31".

Die Abbildung zeigt eine Beeinflussung der Thrombinzeit in Richtung Verlängerung bei einer Verdünnung von 1 : 2.

Diskussion der Ergebnisse

Die Untersuchung von mit Corticosteroiden behandelten Patienten, die verschiedene Krankheitsbilder aufweisen, hinsichtlich ihrer Blutgerinnungsverhältnisse (vergl. Abb. 1 - 5 und Tabelle 1) ergab recht unterschiedliche Ergebnisse. Im Vergleich mit gesunden Normalpersonen (es wurde dazu Citratblut von mindestens 10 Personen gemischt), deren Gerinnungswerte als sog. "Nullwert" zugrunde gelegt wurden, zeigten nur 3 Patienten signifikante Verlängerungen bei der Recalcificierungszeit. Bei der großen Streubreite der Methode als Globalgerinnungszeit sind die übrigen Unterschiede nicht verwertbar. Die Prothrombinzeit (Quick-Wert) erbrachte ebenfalls nur bei 2 Patienten verwertbare Verlängerungen, als Ausdruck einer Reduktion des Prothrombin-komplexes. Die Bestimmung der Einzelfaktoren V und VII der 1. Gerinnungsphase ergab ebenfalls nur recht geringfügige Abweichungen der Patientenplasmen verglichen mit den Normalplasmen, die statistisch nicht verwertbar sind. Jedoch konnte bei der Thrombinzeit ein einheitlicher Trend bei sämtlichen Patientenplasmen in Richtung Verlängerung der Gerinnungszeiten ermittelt werden. In Anbetracht der hier besonders geringen Streubreite der Methodik (1 extrem hoher "Nullwert" muß als Fehlmessung bezeichnet werden) können hier auch geringe Sekundenunterschiede noch statistisch signifikant erfaßt werden. Die Schwankungen des Nullwerts sind auf Chargenunterschiede der am jeweiligen Tag verwendeten Thrombinlösung zurückzuführen; die angesetzte Thrombinlösung ist jedoch dann über Stunden ohne Aktivitätsabfall verwendbar, was bei jedem Einzelwert durch Bestimmung des Nullwertes vor und zu verschiedenen Zeiten nach Bestimmung der Patientenwerte bewiesen werden konnte. -

Eine Thrombinzeitverlängerung resultiert aus dem Auftreten eines Antithrombins. Als hauptsächliches Antithrombin gilt das Heparin. Da die Thrombinbestimmung von den meisten Autoren übereinstimmend als die zuverlässigste indirekte Nachweismethode für Heparin angesehen wird, erscheint es

berechtigt, als Ursache für die beobachtete Verlängerung der Thrombinzeit die Vermehrung des im Blute zirkulierenden Heparins zu postulieren. Dieser Forderung widerspricht nicht, daß die Recalcificierungszeitbestimmung als Globalmethode keine gleichsinnigen Ergebnisse zeigt, denn offenbar handelt es sich hier um das Freiwerden von Heparinmengen, auf welche die relativ unempfindliche Recalcificierungszeit noch nicht gleichsinnig mit Verlängerungen der Gerinnungszeiten anspricht. Die bei den Patienten stichprobenweise untersuchten Thrombocytenzahlen (Phasenkontrastverfahren nach Feissly-Lüdin) (14) ergaben keine über die normale relativ große physiologische Streubreite hinausgehenden quantitativen Veränderungen unter der Corticosteroidbehandlung, können also u.E. nicht für die Erklärung des beobachteten Antithrombinanstieges herangezogen werden. (Im Tierversuch konnte dagegen nach hohen Corticosteroiddosen ein Thrombocytenabfall beobachtet werden. (46,22). Bei keinem der untersuchten Patienten kam es unter der zum Teil über Wochen und Monate durchgeführten Corticosteroidbehandlung zu thromboembolischen Komplikationen oder Hämorrhagien. Ein Patient kam mit einer recidivierenden Mitral- und Aortenendocarditis unter den Zeichen eines Hirn- und Lungenödems ad exitum. Die autoptisch nachweisbaren multiplen Lungeninfarkte sowie ein erweiterter Kugelthrombus im rechten Herzohr stehen mit der Grundkrankheit in Kausalzusammenhang, sind demnach mit der Corticosteroidbehandlung nicht primär in Verbindung zu bringen. - Zur Ursache der angenommenen Heparinfreisetzung: da es sich bei unserem untersuchten Krankengut um völlig verschiedene Grundkrankheiten handelt, kann der Grund nicht primär mit der Erkrankung des Patienten in Zusammenhang gebracht werden. Auch der unterschiedliche Ausfall der Serumlabilitätsproben (z.B. Weltmann VII - I) bei den Patienten, sowie die verschiedenen Blutsenkungsgeschwindigkeiten (3/6 bis 100/120) können als Erklärung nicht herangezogen werden. Jedoch stehen unsere erhobenen Befunde, die wir bei Durchsicht der Literatur bisher nicht beschrieben fanden, in guter Übereinstimmung mit morphologischen Ergebnissen von A s b o e - H a n s e n

(2) sowie C a v a l l e r o u.M. (6), die beobachten konnten, daß sich die Zahl der Mastzellen nach Verabfolgung von Corticosteroiden im Tierversuch bemerkenswert vermindert. Ein damit verbundenes Freiwerden von Heparin könnte die von uns nachgewiesene Antithrombinderhöhung nach längerer Gabe von mittleren Corticosteroiddosen (bis 30 mg/die) zwanglos erklären. Interessanterweise konnte bei einmaliger i.v.-Applikation von Prednisolon solubile bei gesunden Normalpersonen keine Antithrombinderhöhung nachgewiesen werden. Offenbar ist dazu eine längerdauernde Behandlung notwendig. Ob die verschiedene Applikationsart (peroral oder intravenös) dabei von Bedeutung ist, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.

Der letzte Teil der vorliegenden Arbeit befaßt sich mit der Wirkung von Prednisolon solubile auf die Blutgerinnung nach in vitro-Zusatz zum Citratplasma von gesunden Normalpersonen (Mischplasma). Dabei sollte geklärt werden, ob die Corticosteroide per se das Gerinnungspotential beeinflussen können. Es wurden in einer geometrischen Verdünnungsreihe (NaCl physiol.) Prednisolonkonzentrationen von 2 mg bis 0,004 mg im Gerinnungsansatz verwendet. Hierbei ergab sich gleichsinnig bei allen untersuchten Gerinnungssystemen (s. Abb. 11 - 16) eine signifikante Beeinflussung der Gerinnungszeiten in Richtung Verlängerung erst bei völlig unphysiologisch hohen Prednisolondosen von 1 mg/0,2 ml Citratplasma. Es dürfte sich dabei um unspezifische Wirkungen handeln. Daraus resultiert, daß eine direkte Beeinflussung des Blutgerinnungssystems durch Corticosteroide in vivo sehr unwahrscheinlich ist. Als interessanter Nebebefund ist noch zu erwähnen (Abb. 12), daß bei längerer Inkubierung von Citratplasma mit gleichbleibenden Prednisolondosen bei 37°C (Wasserbad) nach ca. 60 min im Vergleich zu den Kontrollen ohne Prednisolonzusatz die Recalcifizierungszeiten signifikant ansteigen.

Zusammenfassung:

1. In einer Literaturübersicht wurden die bisher unter Corticosteroid- bzw. ACTH -Medikation klinisch bzw. im Tierversuch beschriebenen Auswirkungen auf das Blutgerinnungs-Potential, sowie das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen bzw. Hämorrhagien zusammengestellt. Es ergaben sich dabei erhebliche Widersprüche bei den einzelnen Autoren, die großenteils auf unterschiedliche Dosierung, Untersuchungstechnik bzw. Auswahl des Patientengutes zurückzuführen waren.
2. In eigenen Untersuchungen wurde bei 19 Patienten, die bei verschiedenen Krankheitsbildern mit Corticosteroiden und ACTH behandelt wurden, das Blutgerinnungspotential untersucht. Die verwendeten Prednison - bzw. Prednisolone schwankten von 5 mg bis 80 mg täglich, die ACTH - Dosierung betrug 10 bis 20 Einheiten. Die Mindestbehandlungsdauer war 8 Tage bis zum Zeitpunkt der Untersuchung, vielfach ging jedoch der Untersuchung bereits eine wochen- bis monatelange Behandlung voraus. Es wurden, am Citratplasma, folgende Bestimmungsmethoden durchgeführt: Recalcifizierungszeitbestimmung, Prothrombinzeitbestimmung (Quick-Wert), Faktor-V-Bestimmung, Faktor-VII-Bestimmung, Thrombinzeitbestimmung. In einer ausführlichen Zusammenstellung wurden außerdem klinischer Verlauf und Laboratoriumsuntersuchungen (bes. Leberfunktionsproben) bei den untersuchten Patienten zusammengestellt.
3. Bei den untersuchten Gerinnungszeitbestimmungen ergab sich außer bei der Thrombinzeit kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und gesunden Normalpersonen ohne Corticosteroidbehandlung. Die Thrombinzeit zeigte bei allen Patienten signifikante Verlängerungen, die Ausdruck einer Vermehrung eines Antithrombins sind. Als Ursache dafür wurde eine unter Corticosteroidbehandlung auftretende Verminderung und Entgranulierung der Gewebsmastzellen mit Freisetzen von Heparin angenommen. Stichprobenweise durchgeführte Thrombocytenkontrollen

ergaben keine über die relativ große biologisch-methodische Schwankungsbreite hinausgehenden Veränderungen der Thrombocytenzahlen unter der Behandlung.

4. Bei 6 gesunden jungen Normalpersonen (Männer) konnte nach einer einmaligen intravenösen Prednisolongabe von 25 mg keine signifikante Abweichung bei den untersuchten Gerinnungszeitbestimmungen einschließlich der Thrombinzeit festgestellt werden. Offenbar setzt eine nachweisbare Thrombinzeitverlängerung eine länger-dauernde (perorale?) Corticosteroidbehandlung voraus, wenn nicht noch andere Faktoren bei den untersuchten Patienten (latente Insuffizienzen der für die Regulierung der Mastzellenfunktionen offenbar notwendigen Nebennierenrinde (4,11) ursächlich beteiligt sind. Dies konnte jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht werden.
5. In-vitro-Untersuchungen zeigten erst bei unphysiologischen Zusätzen von Prednisolon solubile zu Mischcitratplasma von gesunden Normalpersonen (1 mg/0,2 ml Citratplasma) Gerinnungszeitverlängerungen bei den oben genannten Untersuchungsmethoden. Daraus wird geschlossen, daß die Corticosteroide wohl auch in vivo keine direkte Beeinflussung der Blutgerinnung bei mittlerer therapeutischer Dosierung bewirken können.
6. Bei allen untersuchten Patienten war außer einem Patienten (multiple kleine autoptisch nachweisbare Lungenembolien bei recidivierender Mitral - und Aortenendocarditis) unter der Behandlung mit Corticosteroiden keine thromboembolische Komplikation und keine Hämorrhagie nachweisbar.

Literaturverzeichnis

- 1) Addison, T.: On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London, Highley (1855)
- 2) Asboe-Hansen, G.: Proc.Soc.exp.Biol.Med.80, 677 (1952)
- 3) Beiglböck, W.: Münch.med.Wochenschr. 15, 547 (1956)
- 4) Burkl, W.: Ref. in Wien,klin.Wschr. 411 (1952)
- 5) Caltabiano, S.: Minerva Medica 48/II 2825-2833 (1957)
- 6) Cavallero, C.
a. C. Braccini: Proc.Soc.exp.Biol.Med. 78, 141 (1951)
- 7) Chevallier u.Fiehrer: Sang. 22, 557 (1951)
- 8) Chwalla, R.: Hyperadrenalismus und Thromboembolie. Ges.d.Ärzte in Wien, Wiss.Sitzung a. 15.10.1954
- 9) Cosgriff, Diefenbach und Vogt: Amer.J.Med. 9,752 (1950)
- 10) Coste und Bourel: Rev.Rhumat. 20,120 (1953)
- 11) Degos, R.et. F.Cottenot: Presse méd. 61, 53, 1094 (1953)
- 12) Deutsch, E. u.
W. Schaden: Biochem. Z. 342, 266 (1953)
- 13) Fantl, P. und M.Nance: Nature 158, 708 (1946)
- 14) Feissly, R. und H.Lüdin: Rev. Hématol. 4 481 (1949)

- 15) Fontaine, R.: Arch. des Maladies du Coeur
et des Vaisseaux 47, 6, 480
(1954)
- 16) Goldlowski, Z.: Brit. med. I, 4711, 854
(1951)
- 17) Graw, A. and R. Margulis: A.M.A. Arch. of. Surgery 65,
81 (1951)
- 18) Gross, V.: Klin.Wschr. 34, 1117-1123
(1956)
- 19) Günther, P. und
E. Kiefer: Med.Klinik 51, 1633-1637
(1956)
- 20) Halse, Th.: Heparin und Heparinoide.
Dicumarol.Verlag S. Hirzel,
Zürich-Stuttgart, 150 (1950)
- 21) Hench, P.S. Kendall,
E.D., Slocumb, C. a.
Polley, H.: Proc. Staff Meet.Mayo Clinic
24, 181 (1949)
- 22) Horváth, G. und
G. Ludány: Arch.internat.Pharmacodyn.
104, 167 (1955)
- 23) Howell, W.H.: Arch. Int. Med. 13, 76 (1914)
- 24) Jacobson, M.: Arch. Int. Med. 92, 471-477
(1953)
- 25) Jürgens, J.: Dtsch.Arch.klin.Med. 200, 67
(1952)
- 26) Kelling, B. und
Fiegel: Dtsch.med. J. 7, 18, 719
(1956)
- 27) Knick, B.: Ärztliche Wschr. 12. 1145
(1957)

- 28) Koller, F. und
Loeliger, A.: Rev. d'Hématol. 7, 156
(1952)
- 29) Köhler, V. und Loll Klin. Wschr. 31, 616 (1953)
- 30) Laudahn, G.: Ärztliche Wschr. 10, 48,
1105 (1955)
- 31) Lewis, J. und
H. Ferguson: J.clin.Invest. 27, 778
(1948)
- 32) Marbet, R. und
A. Winterstein: Helv.Physiol.Acta 11, 81
(1953)
- 33) Marx, R. und H. Bayerle: Zschr. f. Physiol Chemie
238, 243 (1949)
- 34) Monto, N. Brennan und
Margulis: J. Lab. & Clin. Med. 36,
1008 (1950)
- 35) Owren, P.A.: Scand. J. Clin. Lab.Invest.
1, 131 (1949)
- 36) Owren, P.A.: Trans. 4th Josiah Macy Jr.
Conf. on Blood Clotting
1952, 92ff
- 37) Owren, P.A.: Sang. 25,752 (1954)
- 38) Owren, P.A.: 5th Internat.Congr.Haemat.
Paris 1954
- 39) Quick, A.J. und
Stefanini: J.Lab.Clin.Med.34, 973
(1948)
- 40) Reichstein, T.: Helv.Chim.Acta 21, 1197
(1938)
- 41) Russek, H.J. Zohmann
u. Russek, A.S.: Amer.Heart.J. 47, 653 (1954)

- 42) Senise: Rev.espan.Rheumat.Sonderb.
(Portugiesisch) 232 (1952)
- 43) Sykes, F.M., Seegers, W.H.
u. Ware, A.G.: Proc.Soc.exp.Biol.Med. 67,
506 (1948)
- 44) Swingle, W.W.u.Pfiffner: Science 71, 321, (1930)
- 45) Tsevrenis, H. u. Karali: Rev. d'Hématol. 8, 263
(1953)
- 46) Walcher, A.: persönliche Mitteilung
- 47) Ware, A.G., Guest, M.M.
u. Seegers, W.H.: Science 106, 41 (1947)
- 48) Wintersteiner, O. und
Pfiffner: J.Biol.Chem. 116, 291
(1936)

Ich danke Herrn Professor Dr. W. Seitz für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. A. Walcher für die Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit. Die Firma E. Merck A.G. stellte mir freundlicherweise einen Teil der in Form von Solu-Decortin-H benutzten Prednisolon-Mengen zur Verfügung.

Lebenslauf

Am 13. Oktober 1933 wurde ich, Paul Graf, in Diessen am Ammersee als Sohn des Schriftsetzers Alfons Graf und seiner Ehefrau Katharina, geborene Vay, geboren.

Nach dem Besuch von vier Klassen Volksschule in Marktoberdorf (Allgäu) trat ich im Frühjahr 1946 in das Humanistische Gymnasium der Benediktiner zu Metten (Nby.) ein. Im Herbst 1949 wechselte ich in die neu-eröffnete Gymnasialklasse der Oberrealschule in Kaufbeuren über, wo ich 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1953/54 begann ich das medizinische Studium an der Ludwig-Maximilian-Universität in München und bestand dort im Frühjahr 1956 die ärztliche Vorprüfung. Meine klinischen Semester belegte ich ebenfalls in München und bestand hier im Juni 1959 das medizinische Staatsexamen.

